

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

(Direktor: Professor Dr. med. H. P. Wolff)

**KLINISCHE PHARMAKOKINETIK VON ATENOLOL
BEI PATIENTEN MIT NORMALER UND
EINGESCHRÄNKTER NIERENFUNKTION**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von

Marlene Braun-Jung
aus Selchenbach

Mainz 1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552620_0019

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. med. H.P. Wolff)

KLINISCHE PHARMAKOKINETIK VON ATENOLOL BEI PATIENTEN
MIT NORMALER UND EINGESCHRÄNKTER NIERENFUNKTION

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von
Marlene Braun-Jung
aus Selchenbach

Mainz 1981



Dekan: Professor Dr. K.-H. Bäßler

1. Gutachter: Professor Dr. H. Köhler

2. Gutachter: Dr. Dr. W. Kirch

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Juni 1981

Meinem Vater und seiner Frau

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
I EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
II LITERATUR	4
1. Zur Pharmakologie von Betablockern	4
2. Pharmakokinetik der am häufigsten verwendeten Betablocker	7
3. Pharmakokinetische Eigenschaften von Atenolol	10
4. Einfluß von Nierenfunktionsein- schränkung und anderen Faktoren auf das pharmakokinetische Ver- halten von Atenolol	15
5. Beziehung von Plasmaspiegeln und pharmakologischer Wirkung von Atenolol	16
III EIGENE UNTERSUCHUNGEN	20
A) Patienten	20
1. Nierenfunktion	20
2. Weitere Daten	22
3. Dialysepflichtige Patienten	23

	<u>Seite</u>
B) Methode	23
1. Bestimmung der Nierenfunktion	23
2. Vorgehen nach Atenololgabe	25
3. Atenololnachweis in Plasma und Urin	26
4. Pharmakokinetische Auswertung	28
C) Ergebnisse	33
1. Pharmakokinetik nach intravenöser Verabreichung	33
2. Pharmakokinetik nach oraler Ver- abreichung	39
3. Resorption und Bioverfügbarkeit	47
4. Pharmakokinetik bei gleichzeitiger Verabreichung zusätzlicher Medika- mente	49
5. Pharmakokinetik während einer Hämö- dialysebehandlung	50
6. Blutdruck- und Pulsfrequenzverhalten	51
6.1. nach i.v. Gabe	51
6.2. unter und nach peroraler Gabe	55
6.3. nach i.v. Gabe unter Hämodialyse	60
7. Verträglichkeit	62
8. Dosierungsrichtlinien	62
IV DISKUSSION	66
1. Plasmakonzentrationsprofile	66
2. Enterale Resorption, Verteilung und Bioverfügbarkeit	68

	<u>Seite</u>
3. Elimination	71
4. Antihypertensiver Effekt	76
5. Wirkung der Hämodialyse- behandlung auf das kinetische Verhalten	81
6. Wechselwirkung mit anderen Substanzen	81
7. Therapeutische Konsequenz	84
V ZUSAMMENFASSUNG	87
VI VERZEICHNIS DER ANHANGSTABELLEN	89
VII LITERATURVERZEICHNIS	110

I EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Seit der Einführung der β -Sympathikolyse in die Behandlung β -rezeptorensensibler Organsysteme wurde versucht, die Hemmung an den β_1 -selektiven adrenergen Antagonisten von der Blockierung der β_2 -Rezeptoren zu trennen.

Die Entwicklung von β_1 -selektiven adrenergen Antagonisten wie Metoprolol (Amery et al.(3)) und Atenolol (Barrett et al. (5)) sollte es ermöglichen, unter Erhaltung des antihypertensiven, cardioprotektiven und antiarrhythmischen Effektes die unerwünschten Wirkungen der nichtspezifischen Blocker vom Typ des Propanolol (Lands et al. (32)) wie pulmonale Obstruktion infolge β_2 -Blockade der Bronchialmuskulatur oder das Symptom der "kalten Hände und Füße" infolge Blockade der an glatter Gefäßmuskulatur vasodilatatorisch wirkenden Rezeptoren weitgehend auszuschließen.

Das pharmakokinetische Verhalten von β -Rezeptorenblockern wurde, da die Einführung solcher Substanzen mit der Entwicklung von Untersuchungsmethoden pharmakokinetischen Verhaltens zusammenfiel, insbesondere für Propanolol (Barber et al. (4), Branch et al. (7), Branch et al. (8), George et al. (21), Lowenthal et al. (34), McDevitt and Shand (41), Myers et al. (45), Shand and Ragno (62)), dem ersten Betablocker, ausführlich untersucht.

Atenolol, ein β_1 -selektiver adrenerger Blocker, wird angewendet bei der Behandlung cardialer Rhythmusstörungen, koronarer Herzkrankheit und arterieller Hypertonie (Abendroth et al. (1), Brown et al.(9), Barrett et al. (5), Conolly et al. (11), Decalmer et al. (15),

Eriksen et al.(18), Schley et al. (66)).

Ein erheblicher Prozentsatz der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz haben eine arterielle Hypertonie (Siegenthaler et al. (63)). Diese ist häufig eine sekundäre Hypertonie und wird mit Betablockern behandelt.

Die Elimination von Atenolol erfolgt vorwiegend über die Nieren (Brown et al. (9), Mason et al. (38)). So ist bei eingeschränkter Nierenfunktion eine Kumulation möglich, die gehäuft zu Nebenwirkungen wie Bronchokonstriktion, Hypotonie und Herzinsuffizienz führen kann.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, nach intravenöser und chronisch oraler Gabe die pharmakokinetischen Eigenschaften von Atenolol bei Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion zu untersuchen.

Die pharmakokinetischen Ergebnisse von Patientengruppen mit unterschiedlicher Nierenfunktion sollten miteinander verglichen werden.

Die Beziehung zwischen Atenololclearance und glomerulärer Filtrationsrate sollte dargestellt werden, um daraus Konsequenzen für die Dosierung abzuleiten. Das hieße zum Beispiel, daß Atenolol bei eingeschränkter Nierenfunktion in reduzierter Dosis oder in größeren Dosierungsintervallen gegeben werden müßte, um unerwünschte Wirkungen zu vermeiden und den therapeutisch erwünschten Effekt zu erhalten.

Die Dialysierbarkeit von Atenolol bei 5 Patienten während einer Hämodialysebehandlung sollte untersucht werden.

Gleichzeitig zur Messung der Plasmaspiegel sollten Blutdruck- und Pulsfrequenzverhalten sowie die Verträglichkeit von Atenolol geprüft werden.

II LITERATUR

1. Zur Pharmakologie von Betablockern

Die pharmakologische Wirkung eines Betablockers wird nach Klaus (31) auf zwei Wirkeigenschaften dieser Substanz zurückgeführt : 1) Hemmung der aktivierenden Eigenschaften von Katecholaminen auf die Erregbarkeit β -rezeptorenvermittelter Strukturen
2) antiarrhythmische (= chinidinartige) direkte unspezifische Wirkung, die auf den lokalanaesthetischen Eigenschaften dieser Substanzen zu beruhen scheint. Eine Interferenz mit dem Ca^{++} -Einfluß auf die Herzfunktion wird nach Just und Krebs (28) nicht ausgeschlossen. Als entscheidend für die Wirksamkeit von β -Rezeptorenblockern wird die Unterdrückung des durch physische und psychische Belastungen hervorgerufenen Anstieges der Herzfrequenz, der maximalen ventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit und des Blutdruckes angesehen. Als gefährlichste unerwünschte Wirkung wird die Auslösung oder Verstärkung einer myocardialen Insuffizienz angesehen, begründet neben dem chinidinartigen Effekt in der Aufhebung der kompensatorisch wirkenden und daher bei Herzinsuffizienz erhöhten adrenergen Aktivität. Als Kontraindikationen werden auch obstruktive Atemwegserkrankungen und Cor pulmonale angegeben (Just und Krebs (28)). Vom Hersteller von Atenolol (IMP Verlagsgesellschaft GmbH (26)) werden als Nebenwirkungen Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Verstärkung einer Herzinsuffizienz, AV-Blockierungen und Bronchospasmen angegeben.

Die Eigenschaften eines Betablockers, insbesondere Kardioselektivität und Lipophilie können aus seiner Molekularstruktur abgeleitet werden (Cruickshank (13)) : Atenolol (4 (2- hydroxy-3-isopropylamino-propoxy -) phenylacetamid) ist eine hydrophile organische Substanz mit β_1 -rezeptorenblockierender Eigenschaft (Abb. 1). Kardioselektive β -Blocker mit einer Oxypropanolaminseitenkette wie Atenolol haben als gemeinsames Strukturmerkmal eine Aminogruppe in Paraposition des Benzenringes. Die Aminogruppe ist nicht allein für die Kardioselektivität eines Blockers verantwortlich, sondern vermindert zudem die Lipophilie von Molekülen. So ist Atenolol sowohl kardioselektiv als auch überwiegend hydrophil. Hydrophile Blocker neigen dazu, nichtmetabolisiert vorzuliegen, somit unverändert durch die Nieren ausgeschieden zu werden. Abgelegene Kompartimente des Körpers wie das Gehirn werden nur schwer erreicht.

Erstmals vorgestellt als selektiver adrenerger Antagonist wurde Atenolol 1963 durch Barrett et.al. (5), die damit versuchten, unter Erhaltung des antihypertensiven Effektes die unerwünschten Wirkungen der nichtspezifischen Blocker, die in die Behandlung der Hypertonie durch Prichard und Gillam (52) sowie durch Schröder und Werkö (67) erstmals eingeführt wurden, weitgehend zu vermeiden.

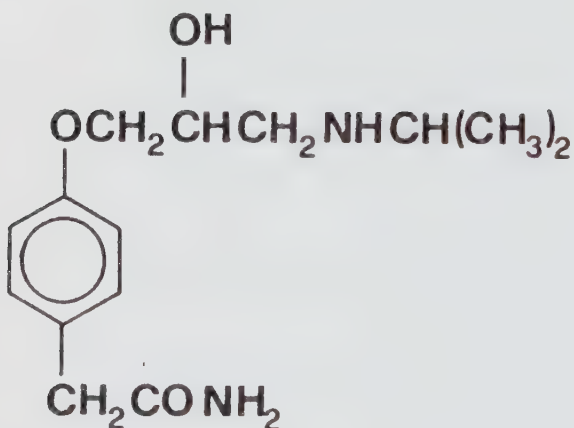


Abbildung 1:

Strukturformel von Atenolol (4 (2-hydroxy -3-isopropyl-aminopropoxy-) phenylacetamid)

2. Pharmakokinetik der am häufigsten gebrauchten Betablocker

Um die kinetischen Daten von Atenolol mit denen anderer Betablocker vergleichen zu können, werden die pharmakokinetischen Eigenschaften der am häufigsten verwendeten Medikamente wie Propanolol, Oxprenolol, Pindolol und Metoprolol beschrieben, die sich zum Teil voneinander unterscheiden (Tab. 1).

Propanolol ist eine basische, fettlösliche Substanz, die 2-3 Stunden nach oraler Gabe die höchsten Plasmaspiegel erreicht (Shand et al. (61), Paterson et al. (50)). Erhebliche interindividuelle Schwankungen der Plasmakonzentrationen von Propanolol wurden beschrieben (Shand (60)), da eine oral gegebene Dosis vor Erreichen der systemischen Zirkulation die Leber passiert und ein hoher Anteil dort metabolisiert wird ("first pass metabolism"). So beträgt die systemische Verfügbarkeit einer oralen Dosis oft weniger als 30 Prozent, sehr niedrige Dosen sind oft überhaupt nicht nachweisbar. Nur etwa 3 Prozent der gegebenen Dosis können unverändert im Urin nachgewiesen werden (Evans and Shand (19)). Interindividuelle Schwankungen der Plasmaspiegel um das 20-fache sind beschrieben (Shand (60)). Die Eliminationshalbwertszeit von Propanolol wurde auf 2 1/2 - 4 Stunden berechnet. Achtzehn verschiedene Propanolol-metaboliten wurden bei Tier und Mensch identifiziert (Ishizaki et al. (27)). Hauptmetabolit ist 4-Hydroxypropanolol, das ähnliche pharmakologische Aktivität wie Propanolol selbst besitzt und das nach oraler Einzelgabe im Plasma geringfügig niedriger als Propanolol

selbst vorliegt (Paterson et al. (50)). Verschiedene andere adrenerge Blocker wie Oxprenolol und Metoprolol scheinen ein ähnliches kinetisches Verhalten wie Propanolol zu haben, mit dem einzigen Unterschied, daß Oxprenolol eine höhere Bioverfügbarkeit aufweist (Brunner et al. (10), Regardh et al. (54)). Pindolol hat ein etwas unterschiedliches kinetisches Verhalten. Während die Plasmahalbwertszeiten dieser Substanz mit 4 Stunden denen von Propanolol gleichen (Gugler et al. (22)), werden aber 35 Prozent des Pharmakons unverändert durch die Nieren ausgeschieden, ein first pass Metabolismus scheint nicht vorhanden.

Da Substanzen wie Propanolol, Oxprenolol und Metoprolol vorwiegend durch Biotransformation in der Leber eliminiert werden, führt eine Leberfunktionseinschränkung zu Kumulation und Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit. Dies wurde im Falle des Propanolol bestätigt: bei einem Patienten mit portocavaler Anastomose war Propanolol nach oraler Gabe vollständig bioverfügbar, die Plasmahalbwertszeit war auf 18 Stunden verlängert (Shand and Ragno (62)). Branch et al. (7,8) fanden ebenfalls einen Anstieg der Propanololhalbwertszeit mit zunehmender Leberfunktionsstörung. Für Substanzen, welche vorwiegend oder teilweise durch die Nieren ausgeschieden werden, kann entsprechend dem Grad der eingeschränkten Nierenfunktion eine Kumulation erwartet werden. Für Pindolol wurde eine statistisch signifikant lineare Beziehung zwischen renaler Clearance und Plasmakreatininspiegel gefunden (Oie and Levy (49)). Bei Pindolol wie bei Propanolol kumulierten die Metaboliten im Blut nierenkranker Patienten (Ohnhaus et al. (48)).

	ELIMINATIONS- HALBWERTZEIT	MAXIMALE BLUTSPIEGEL	BIOVER- FÜGBARKEIT	FIRST PASS EFFECT	RENALE ELIMINATION	METABO- LITEN
XPRENOLOL	2 - 4 H	1 - 2 H	75 - 90 %	+	3 %	
TOPROLOL	4 - 6 H	1 - 2 H	30 - 50 %	+	3 %	(+)
OPRANOLOL	2 - 5 H	1 - 2 H	20 - 50 %	+	3 %	+
NDOLOL	4 - 6 H	1 - 2 H	90 %		35 %	

Tabelle 1:

Pharmakokinetische Daten von Oxprenolol, Metoprolol,
Propanolol und Pindolol

3. Pharmakokinetische Eigenschaften von Atenolol

Die höchsten Plasmaspiegel nach oraler Gabe von Atenolol werden bei nüchternen Patienten nach etwa 3 Stunden gefunden (Bereich von 2-4 Stunden) (Tab. 2). Zu diesem Zeitpunkt berichten die meisten Untersucher, daß die maximalen Plasmakonzentrationen bei etwa $0.6 \mu\text{g/ml}$ nach Einnahme von 100 mg Atenolol tgl. liegen

(Brown et al. (9), Fitzgerald et al. (20), Mason et al. (38), Melander et al. (42), Wan et al. (69)). Lediglich Conway et al. (12) beobachten durchschnittliche maximale Atenololplasmakonzentrationen von $0.9 \mu\text{g/ml}$ nach einer oralen 100 mg Dosis (Tab. 2).

Unter gleichzeitiger Nahrungsaufnahme verkürzt sich die Zeit bis zum Erreichen der Plasmaspiegelmaxima auf 1.5 Stunden und führt zu einem statistisch nicht signifikanten Abfall der Plasmaspiegel, wobei die Bioverfügbarkeit unter prä- und postprandialen Bedingungen signifikant differierte (Melander et al. (42)). Unter chronisch oraler Gabe von 100 sowie 200 mg Atenolol täglich über eine Woche unterscheiden sich die maximalen Plasmakonzentrationen nicht signifikant von denen nach einer oralen Einzelgabe (Brown et al. (9)). Zwischen der verabreichten Atenololdosis und entsprechenden Plasmakonzentrationen besteht eine lineare Korrelation. Nach einer Atenololdosis von 100 mg betragen die maximalen Plasmaspiegel das Vierfache von denen nach 25 mg Atenolol (Brown et al. (9)).

Interindividuelle Schwankungen um das Vierfache wurden nach identischen Atenololdosen beobachtet (Douglas-Jones and Cruickshank (17), Jackson et al. (25), Mason et al. (38)). Demgegenüber liegt in größeren Bevölkerungsschichten die Variationsbreite der Propanololplasmaspiegel bei Werten um das 20-fache (Shand (60)).

Der Konzentrationsabfall von Atenolol im Plasma nach intravenöser und oraler Gabe erfolgt exponentiell (Mason et al. (38), Wan et al. (69)). Die Verteilung von Atenolol in die extravaskulären Gewebe erfolgt schnell, das Volumen des zentralen Kompartiments wird mit 12.8 - 17.5 l, das Volumen der zwei peripheren Kompartimente mit 51 - 95 l angegeben (Brown et al. (9), Mason et al. (38) (Tab. 2)). Das leichter erreichbare periphere Kompartiment erreicht Maximalkonzentrationen etwa 4 Stunden nach Applikation von Atenolol (eine Stunde nach dem zentralen Kompartiment), während das tiefer gelegene periphere Kompartiment sein Maximum nach 5 - 6 Stunden erreicht (2 - 3 Stunden nach dem zentralen Kompartiment) (Loo and Riegelman (33)).

Im Gegensatz zu lipophilen Betablockern ist die Gehirnkonzentration des hydrophilen Atenolol sehr niedrig (etwa 20 x niedriger als von Propanolol oder Metoprolol). Atenolol passiert die Bluthirnschranke nur zu einem geringen Anteil (van Zwieten und Timmermans (73)). Liquorkonzentrationen und Konzentrationen im Gehirn scheinen etwa 2 - 4 Stunden nach Gabe nur $\frac{1}{5}$ - $\frac{1}{10}$ der höchsten Plasmaspiegel zu betragen. Möglicherweise ist das verminderte Auftreten von ZNS-Nebenwirkungen durch die niedrige Atenololkonzentration im Gehirn bedingt (Simpson (64)). Atenolol ist nur gering zu etwa 3 Prozent proteingebunden (Barber et al. (4)). Deshalb dürften zusätzlich verabreichte Pharmaka, die andere Medikamente aus der Eiweißbindung verdrängen sowie Krankheitszustände keinen Einfluß auf die Wirksamkeit von

Atenolol haben.

Hydrophile Substanzen passieren Zellmembranen mit Schwierigkeiten und werden vermindert im Gastrointestinaltrakt resorbiert (Hogben et al. (24)). Lediglich etwa 50 Prozent Atenolol sind nach oraler Gabe bioverfügbar (Mason et al. (38), Brown et al. (9), Conway et al. (12), Wan et al. (69) (Tab.2)). Da Atenolol zu einem nur geringen Anteil von der Leber metabolisiert wird und etwa 90 Prozent der Substanz nach intravenöser Gabe im Plasma zu finden sind, ist für die deutlich herabgesetzte Bioverfügbarkeit der Substanz nach oraler Gabe eine unvollständige enterale Resorption die einzig mögliche Erklärung (McAinsh (40)). Wan et al. (69) fand mit einer 100 mg Atenololdosis eine geringere prozentuale Resorption als mit 25 mg oder einer 50 mg Dosis. Dies konnte durch die Urinrecovery, die Werte von 36.6 Prozent nach einer 100 mg Atenololdosis und 40.7 Prozent nach einer 50 mg Dosis ergab, bestätigt werden. Mason et al. (38) fand für die Bioverfügbarkeit bei Dosen von 100, 50 und 25 mg keine signifikanten Unterschiede. Die Urinausscheidung bis 48 Stunden nach Gabe wurde nach den unterschiedlichen Atenololdosen mit jeweils 50 Prozent errechnet..

Nach oraler Atenololdosis von 200, 300 oder 600 mg entsprechen die Werte der Bioverfügbarkeit denen nach einer 100 mg Dosis (Amery et al. (2), Fitzgerald et al. (20)). Der Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die Atenololbioverfügbarkeit wurde durch Melander et al. (42) untersucht. Nahrungsaufnahme verursachte eine signifikante Verminderung der Plasmakurvenintegrale (AUC-Werte), der durchschnittliche Abfall betrug 20 Prozent.

	F_{iv} (%)	$F_{100 \text{ mg oral}}$ (%)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/ml)	V_1 (l)	V_2 (l)	$t_{1/2}$ (h)
Brown et al., 1976	98	63	3	550	17.5	51.2	6.4
Conway et al., 1976	--	50	2	900	---	---	9.0
Fitzgerald et al., 1978	85	50	2-4	600	---	---	5.9
Van et al., 1979	--	50	3	500	---	---	6.12
Mason et al., 1979	94	56	3	650	12.8	95.3	6.7

	Cl_t (ml/min)	Cl_r (ml/min)	Au_{iv} (%)	Au_{po} (%)
Brown et al., 1976	97.3	95	98.8	43
Conway et al., 1976	---	--	---	45
Fitzgerald et al., 1978	102.3	--	85	50
Van et al., 1979	---	144	102	50.2
Mason et al., 1979	176.3	168.3	87	51.9

Tabelle 2:

Literaturübersicht über pharmakokinetische Daten von Atenolol
bei Nierengesunden

V_1	=	Verteilungsvolumen des zentralen Kompartimentes
V_2	=	Verteilungsvolumen des peripheren Kompartimentes
t_{max}	=	Zeit bis zum Erreichen maximaler Plasmaspiegel
C_{max}	=	maximale Plasmaspiegel
F_{iv}	=	Bioverfügbarkeit nach i.v. Gabe
$F_{100 \text{ mg oral}}$	=	Bioverfügbarkeit nach po Gabe von 100 mg Atenolol
$t_{1/2}$	=	Eliminationshalbwertszeit
Cl_r	=	renale Clearance
Cl_t	=	totale Clearance
Au_{iv}	=	Urinrecovery nach i.v. Gabe
Au_{po}	=	Urinrecovery nach po Gabe

Atenolol wird fast ausschließlich durch renale Ausscheidung eliminiert (Brown et al. (9), Conway et al. (12), Zech et al. (72)). Nur etwa 10 Prozent von Atenolol werden nicht durch renale Ausscheidung eliminiert. Der Stuhl enthält 10 Prozent des intravenös verabreichten Atenolols, das weitgehend unverändert mit nur sehr geringen Mengen nichtpolarer Metaboliten in der Fäces erscheint. Dies gilt für die intravenöse wie auch für die orale Gabe. Der Atenololmetabolismus des Menschen gleicht dem der Ratte (Reeves et al. (55), Reeves et al. (56)).

Sowohl die aus Plasmadaten als auch die aus den Urinkonzentrationen erhaltenen Eliminationskonstanten liegen jeweils bei 1 h^{-1} (Mason et al. (38)). Die Eliminationshalbwertszeit von Atenolol wurde von den meisten Untersuchern auf etwa 6 Stunden nach intravenöser wie auch oraler Gabe für nierengesunde Patienten errechnet (Brown et al. (9), Fitzgerald et al. (20), Mason et al. (38), Wan et al. (69) (Tab. 2)). Lediglich Conway et al. (12) berichten über eine Plasmahalbwertszeit von 9 Stunden nach einmaliger oraler Atenololgabe (Tab. 2).

Die Totalclearance von Atenolol wird von verschiedenen Untersuchern mit Werten zwischen 97.3 und 176.3 ml/min angegeben (Brown et al. (9), Fitzgerald et al. (20), Mason et al. (38) (Tab. 2)). Die für die renale Clearance gefundenen Werte liegen zwischen 95 und 168.3 ml/min (Brown et al. (9), Mason et al. (38), Wan et al. (69), Tab. 2)).

Werte der Atenolol-Urinrecovery nach intravenöser Gabe wurden im Bereich von 90 Prozent, nach oraler Gabe im Bereich von 50 Prozent gefunden (Brown et al. (9), Fitzgerald et al. (20), Mason et al. (38), Wan et al. (69), (Tab. 2)).

4. Einfluß von Nierenfunktionseinschränkung und anderen Faktoren auf das pharmakokinetische Verhalten von Atenolol

Sassard et al. (58) berichten über ein lineares, statistisch signifikantes Verhältnis zwischen Inulin-clearance und Eliminationskonstante von Atenolol ($r = 0.708$; $p < 0.001$). Sie fanden eine Verlängerung der Plasmahalbwertszeit nach einmaliger 100 mg Atenololdosis auf 14.2 Stunden bei Patienten mit einer durchschnittlichen glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 54 ml/min und eine Verlängerung auf 22.0 Stunden bei Patienten mit einer durchschnittlichen GFR von 16 ml/min (Tab. 3).

Über ähnliche Ergebnisse wurde von Wan et al. (69) berichtet, die eine Atenololhalbwertszeit zwischen 10.1 und 28.0 Stunden bei Patienten mit einer GFR zwischen 42 und 15 ml/min finden (Tab. 3).

Ältere Personen (etwa 70 Jahre) haben im Vergleich zu Jüngeren einen nahezu 40 prozentigen Abfall der Nieren- wie auch der Leberfunktion (Davies and Stock (14)). Sie dürften demnach keine Verlängerung der Atenolol-Eliminationshalbwertszeit haben, da diese erst bei GFR-Werten < 60 ml/min beginnt.

Die Extraktion von Atenolol bei einer Hämodialysebehandlung beträgt etwa 10 Prozent (Rosseel et al. (57)), in den dialysefreien Intervallen wird Atenolol nur in einem minimalen Ausmaß aus dem Plasma eliminiert (Seiler et al. (59)). Niedermayer et al. (47) fanden bei chronisch intermittierender Hämodialyse eine Atenololhalbwertszeit zwischen 2 - 3 Tagen.

Unter Aluminiumhydroxid, das Patienten mit Nierenerkrankung zur Prophylaxe einer renalen Osteodystrophie gegeben wird, fand sich eine Verminderung der Atenololbioverfügbarkeit von durchschnittlich 33 Prozent (Lundberg et al. (35)). Eine Kombinationstherapie von Atenolol und Furosemid, das bei Niereninsuffizienz gegeben wird, um eine weitere Blutdrucksenkung und zugleich Stimulation der Nierenrestfunktion zu bewirken, ergibt keine pharmakologische Wechselwirkung zwischen diesen beiden Substanzen (Kirch et al. (30)).

5. Plasmaspiegel und pharmakologische Wirkung von Atenolol

Für Atenolol ist eine signifikante Korrelation zwischen Plasmaspiegeln und der Hemmung der belastungsinduzierten Tachycardie nachweisbar (Amery et al. (2)). Brown et al. (9) fanden unter chronisch oraler Atenololbehandlung ein lineares Verhältnis zwischen der Tagesdosis und den durchschnittlichen Plasmaspiegeln. Unter einer chronischen oralen Therapie mit 200 mg Atenolol täglich wurde eine durchschnittliche Hemmung der belastungsabhängigen Tachycardie von 24 Prozent erzielt (Brown et al. (9)). Nach

	GFR (ml/min)	C _{max} (ng/ml)	F (%)	t _{1/2} (Stdn.)	Cl _{tot} (ml/min)
Sassard et al., 1977	54	800	40	14.1	55
	16	750	40	22.0	38
Wan et al., 1979	15 - 42	900		10.1-28.0	

Tabelle 3:

Pharmakokinetische Daten von Atenolol bei Einschränkung der Nierenfunktion

GFR = glomeruläre Filtrationsrate;

C_{max} = maximale Plasmaspiegel;

F = Bioverfügbarkeit;

t_{1/2} = Eliminationshalbwertszeit;

Cl_{tot} = totale Clearance

oralen Gabe von 100 mg Atenolol ist der betablockierende Effekt bereits nach 30 Minuten bei Plasmaspiegeln von $0.04 \mu\text{g/ml}$ nachweisbar (Fitzgerald et al. (20)). Eine 10-prozentige Hemmung der Belastungstachycardie kann erreicht werden mit Atenololplasmakonzentrationen von $0.03 - 0.1 \mu\text{g/ml}$ (Fitzgerald et al. (20)), eine 30-prozentige Hemmung der belastungsinduzierten Erhöhung der Herzfrequenz wurde gefunden für Atenololplasmaspiegel zwischen $0.19 - 1.0 \mu\text{g/ml}$, wobei diese Wirkung bis 24 Stunden nach einer oralen Atenololdosis von 100 mg, nicht aber nach einer 50 mg Dosis nachgewiesen wurde (Amery et al. (2), Conway et al. (12), Martin et al. (37)). 24 Stunden nach Einnahme einer einzigen 100 mg Atenololdosis wurden Blutspiegel von 0.21 mg/ml gefunden (Brown et al. (9)). Brown et al. (9) fanden eine 40-prozentige Hemmung der Tachycardie mit einem Plasmaspiegel von $1.48 \mu\text{g/ml}$. Höhere Atenololplasmaspiegel bis zu $5 \mu\text{g/ml}$ nähern sich asymptotisch der Dosis-Wirkungsbeziehung (Amery et al. (2)).

McDevitt und Shand (41) nahmen an, daß die Wirkung eines Betablockers länger andauert, als aufgrund der kinetischen Halbwertszeit anzunehmen ist. Entsprechend der Hemmung der belastungsinduzierten Tachycardie besitzt Atenolol eine pharmakologische Halbwertszeit von etwa 18 Stunden nach einer 100 mg Dosis (Conolly et al. (11)), wobei die pharmakokinetische Halbwertszeit ja 6 Stunden beträgt.

Während der Beginn der systolischen Blutdrucksenkung

45 Minuten nach intravenöser oder oraler Atenololgabe erkennbar ist, ist eine diastolische Blutdrucksenkung erst 4 Stunden nach oraler oder intravenöser Gabe zu sehen, wobei der Effekt jedoch 24 Stunden andauert (Fitzgerald et al. (20)). Zwischen Atenololplasma-spiegeln und antihypertensivem Effekt konnte keine direkte Korrelation nachgewiesen werden (Amery et al. (2)). Die größte antihypertensive Wirkung von Atenolol dürfte bei 75 - 100 mg Dosen liegen. Ein weiterer Blutdruckabfall mit steigender Dosierung ist kaum vorhanden. Eine Blutdrucksenkung unter 90 mm Hg diastolisch konnte nur selten gefunden werden (Amery et al. (2), Myers et al. (46)).

III

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A) Patienten

Wir untersuchten 20 Patienten der I. Medizinischen Universitätsklinik Mainz, deren glomeruläre Filtrationsrate zwischen 5 und 113 ml/min lag.

1. Nierenfunktion

Es erfolgte eine Einteilung der untersuchten Patienten entsprechend ihrer glomerulären Filtrationsrate in vier Gruppen: normale (GFR > 90 ml/min), leicht eingeschränkte (GFR zwischen 30 und 90 ml/min), mittelgradig eingeschränkte (GFR zwischen 10 und 30 ml/min) und präterminale (GFR < 10 ml/min) Nierenfunktion (Tab. 4).

GFR-Bereich (ml/min)	Plasmakreatininbereich (mg/100 ml)	n
97 - 113	0.7 - 1.2	7
37 - 71	1.3 - 1.8	4
17 - 30	2.8 - 3.5	4
5 - 9	4.1 - 9.6	5

Tabelle 4:

Die Verteilung der Patienten (n) auf die einzelnen Clearancebereiche mit einer GFR von 5 bis 113 ml/min und die entsprechenden Plasmakreatininbereiche (mg/100 ml)

Glomerulusfiltrat und Plasmakreatinin stehen in enger Beziehung (Höffler (23)) (Abb. 2).

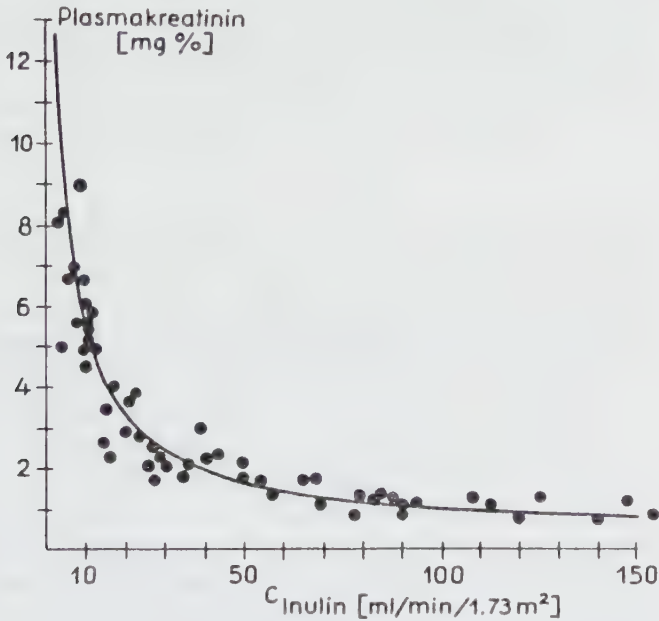


Abbildung 2:

Darstellung der Beziehung von Glomerulusfiltrat (Inulin-clearance) und Plasmakreatinin nach Höffler.

2. Weitere Daten

Unter den 20 Patienten waren 10 Frauen und 10 Männer. Die Männer waren zwischen 26 und 66, die Frauen zwischen 23 und 69 Jahren alt. Das Durchschnittsalter der zwischen 23 und 69 Jahren alten Patienten betrug 47.3 Jahre. Die Patienten hatten ihr Einverständnis hinsichtlich der Teilnahme an dieser Untersuchung gegeben. Tabelle 5 gibt die Daten dieser Patienten wieder.

2 Patienten hatten eine essentielle, 12 Patienten eine renale Hypertonie, 6 Personen waren ohne Hochdruckerkrankung. Folgende Nierenerkrankungen lagen vor: 6 Patienten hatten eine Nephrosklerose, 2 eine chronische Pyelonephritis, jeweils einer hatte Amyloidnieren, einer hatte eine chronisch interstitielle Nephritis, einer hatte eine chronische Glomerulonephritis, einer hatte eine diabetische Glomerulosklerose und einer hatte Cystennieren (Tab. 5).

Für jeden Patienten wurde ein Protokoll angelegt, in dem folgende Daten aufgeführt wurden: Name, Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht, Diagnose, Begleittherapie, Blutdruck, Pulsfrequenz, kleines Blutbild mit Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Hb, HbE und Hämatokrit, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Elektrolyte mit Natrium, Calcium und Kalium, Harnsäure i.S., Harnstoff i.S., Kreatinin i.S., Blutzuckerbestimmung in Blut und Urin, endogene Kreatinin- bzw. Harnstoffkreatininclearance, Gesamturinmenge der verschiedenen Untersuchungsperioden.

3. Dialysepflichtige Patienten

Zur Beurteilung der Dialysierbarkeit von Atenolol wurden ebenfalls pharmakokinetische Parameter, Blutdruck- und Pulsfrequenzverhalten von 5 dialysepflichtigen Patienten während einer einzigen Hämodialysebehandlung bestimmt.

B) Methode

1. Bestimmung der Nierenfunktion

Ein bis 3 Tage vor der pharmakokinetischen Untersuchung erfolgte die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) durch Ermittlung der endogenen Kreatininclearance.

Bei geeigneten Teststoffen wie Kreatinin und Harnstoff, deren Elimination ausschließlich durch die Leistung der Nieren erfolgt, ist die Totalclearance der Substanz (Plasmaclearance) gleich der Nierenclearance. Somit entspräche die glomeruläre Filtrationsrate der Plasmaclearance von Kreatinin bzw. bei hochgradig Niereninsuffizienten der kombinierten Harnstoffkreatininclearance.

Die Anwendung der endogenen Kreatininclearance erfolgte nur auf Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate bis zu 10 ml/min. Unter Werten von 10 ml/min ist einer in diesem Fall von uns zusätzlich angewandten kombinierten Harnstoffkreatininclearance in-
folge zuverlässigerer Aussage der Vorzug zu geben (Milutinovic et al. (43)).

Gruppe	GFR ml/min	Gew. kg	Größe cm	Alter Jahre	Diagnose	Begleittherapie
1	A 113	86	189	29	Normalperson	∅
	B 105	47.5	153	30	art. Hochdruck	3x500 mg Acetylsalicylsäure
	C 102	75	150	26	Normalperson	∅
	D 101	63	176	25	Normalperson	∅
	E 100	75	177	27	Normalperson	∅
	F 97	74	180	31	Normalperson	∅
	G 97	55	170	23	Normalperson	∅
2	H 71	54.5	165	63	art. Hypertonie	∅
	I 57	50	156	61	Nephrosklerose	∅
	K 44	70	166	38	Nephrosklerose	1x300 mg Allopurinol
	L 37	49	152	49	chron. Pyelone.	∅
3	M 30	49.5	155	60	Nephrosklerose	1x300 mg Allopurinol
	N 30	66.5	163	62	Nephrosklerose	3x 8 mg Bromhexin
	O 23	57.5	165	61	Amyloidnieren	3x 8 mg Bromhexin
	P 17	54.5	159	36	Nephrosklerose	∅
4	Q 9	45	145	69	chron. interst.	3x475 mg Aluminiumhydroxid
	R 7	72.5	163	61	Nephritis	1x500 mg Ca
	S 5	62	160	67	Cystennieren	3x 8 mg Metoclopramid
	T 5	72.5	170	63	diab. Glomerulonephritis	∅
	U 5	72	162	66	chron. Glomerulonephritis	∅

1) m = männlich w = weiblich

abelle 5:

Diagnosen, GFR, Größe, Gewicht, Alter, Geschlecht¹⁾
und Begleittherapie der 20 Patienten unserer Untersuchung

2. Vorgehen nach Atenololgabe

Am ersten Untersuchungstag erhielt jeder Patient 5 mg Atenolol intravenös. Blutproben wurden gesammelt vor Injektion, 15 und 30 Minuten, 1,2,3,4,6,12 und 24 Stunden danach. Urin wurde gesammelt von 0-4, 4-8, 8-12 und 12-24 Stunden nach Injektion (parenterale Phase).

In den darauffolgenden Tagen (Tag 2 - 7) wurden täglich 100 mg Atenolol morgens ohne Frühstück peroral verabreicht. Während dieser Zeit wurden Blutproben vor und 3 Stunden nach der morgendlichen Dosis entnommen. Urin wurde in dieser Zeit nicht gesammelt (chronisch orale Phase).

Am 8. Untersuchungstag wurden Blutproben entnommen vor, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 12, 24, 36 und 48 Stunden nach Verabreichung der letzten Dosis. Bei präurämischen Patienten wurden zusätzlich nach 72 und 96 Stunden Blutproben entnommen. Urin wurde gesammelt von 0-6, 6-24, 24-48 Stunden, bei präurämischen Patienten auch nach 48 bis 96 Stunden (postorale Phase).

Fünf Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz erhielten unter einer einzigen Hämodialysebehandlung 5 mg Atenolol intravenös, einer von ihnen wurde zweimal behandelt. Die Blutproben dieser Patienten wurden entnommen vor, 10 und 30 Minuten bis zu 4 Stunden, bei 2 Patienten bis zu 10 Stunden nach intravenöser Applikation.

Zu den Zeitpunkten der Blutentnahmen wurden Blutdruck, systolisch und diastolisch und Pulsfrequenz im Liegen gemessen.

Die Blutproben wurden zentrifugiert und Plasma sowie Urine bei -20°C (bei dieser Temperatur treten hinsichtlich einer etwa 7 Monate dauernden Lagerungsperiode Atenololinstabilitäten von nur 5 Prozent auf (Schäfer und Mutschler (65)) bis zur Bestimmung mit einer fluorimetrischen Methode eingefroren.

Bei jeder Blutentnahme wurden ca. 8 ml Blut mittels großlumiger Kanüle entnommen. Von der jeweiligen Urinsammelperiode wurden jeweils 20 ml entnommen und eingefroren. Die Gesamturinmenge der verschiedenen Perioden wurde festgehalten.

3. Atenololnachweis in Plasma und Urin

Die Proben wurden im Pharmakologischen Institut für Naturwissenschaftler der Universität Frankfurt/Main untersucht.

Nach einer von Schäfer und Mutschler 1979 entwickelten Methode wurde Atenolol in Plasma und Urin durch Messungen der Eigenfluoreszenz des Medikamentes mittels Dünnschichtchromatographie bestimmt (Schäfer und Mutschler (65)):

Zu 1 ml Plasma wurden 0.5 ml 1N-Natriumhydroxidlösung gegeben und mit Butanol- (1)-cyclohexan gemischt. Durch Zentrifugieren wurden die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde quantitativ abgenommen und unter

Stickstoffbegasung eingedampft. Der Rückstand wurde in Aethylacetat gelöst und diese Lösung in eine 100 Mikroliter Hamiltonspritze aufgezogen. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt. Der gesamte Inhalt dieser Spritze wurde auf eine Dünnschichtplatte aufgetragen. Zur Eichung wurde eine vorgegebene Atenolol-Lösung auf die Startlinien jeder Platte aufgetragen. Die zur Eichung notwendige Atenololmenge entsprach dem zu erwartenden Plasmagehalt. Die Platten wurden im Trockner entwickelt und mit einer Lösung von Citronensäure in Wasser-Aethylenglykol besprüht. Die Fluoreszenz wurde auf der noch feuchten Platte bestimmt, da die Fluoreszenz bei Trocknen der Platte rasch abfällt.

Geräteeinstellung: Monochromatorprobe, Anregung in einer Hg-Linie von 265 nm einer Hg-Mitteldrucklampe St 41, Messung der Strahlungsintensität mit einem M 313 Monochromatfilter, Blende 1.0 x 12 mm, Hochspannung (550 Volt), Verstärkung 1 - 50 fach, Tischgeschwindigkeit 50 mm/min.

Zur Messung der Urinatenololkonzentrationen wurden 10 Mikroliter Urin auf eine dünnschichtchromatographische Platte aufgebracht. Wiederum erfolgte das Auftragen einer bekannten Menge einer Standardlösung auf jede Platte. Die Platten wurden in einem Toluol-aethanol-aethylacetat-Wassergemisch (60 : 40 : 20 : 6) in einer Stickstoffatmosphäre entwickelt. Der R_F -Wert von Atenolol beträgt 0.29. Die Messung erfolgte wie bei den Plasmaproben beschrieben.

Die Nachweisgrenze liegt bei etwa 5 ng/ml von Atenolol im Plasma und etwa bei 0.5 Mikrogramm/ml im Urin. Etwa 10 Prozent von Atenolol werden im Urin in Form von Hydroxyatenolol ausgeschieden. Eine Interferenz durch Hydroxyatenolol konnte jedoch ausgeschlossen werden.

4. Pharmakokinetische Auswertung

Aus Plasmaspiegelverhalten und Urinausscheidungsdaten von Atenolol nach intravenöser und oraler Gabe wurden Verteilungsvolumina, Eliminationsgeschwindigkeitskonstanten, Halbwertzeiten, renale und nichtrenale Clearance, im Urin ausgeschiedene Pharmakamenge und Bioverfügbarkeit bestimmt (Tab. 6).

Die nach i.v. Injektion von Atenolol ermittelten Daten entsprachen am besten der Verteilung in einem offenen zwei-Kompartiment-Modell (Abb. 3).

iv - INJEKTION



**zentrales
Kompartiment**



peripheres



Kompartiment



ELIMINATION

- renal
- nichtrenal

Abbildung 3:

Offenes zwei-Kompartiment-Modell für Verteilungs- und Eliminationsprozesse von Atenolol, wobei unter einem zentralen Kompartiment das vaskuläre System sowie alle in kurzer Zeit perfundierten Gewebe, unter einem peripheren Kompartiment alle nur sehr langsam mit dieser Substanz zu erreichenden Gewebe zu verstehen sind.

Die nach i.v. Gabe von Atenolol ermittelten Plasmakonzentrationswerte (Abb. 4) konnten am besten durch einen biexponentiellen Abfall der Gleichung (1)

$$C(t) = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t} \quad (1)$$

beschrieben werden, in der $C(t)$ die Plasmakonzentration zur Zeit t nach Atenololverabreichung, A und B Koeffizienten und α und β Dispositionskonstanten der Verteilungs- und Eliminationsprozesse bedeuten.

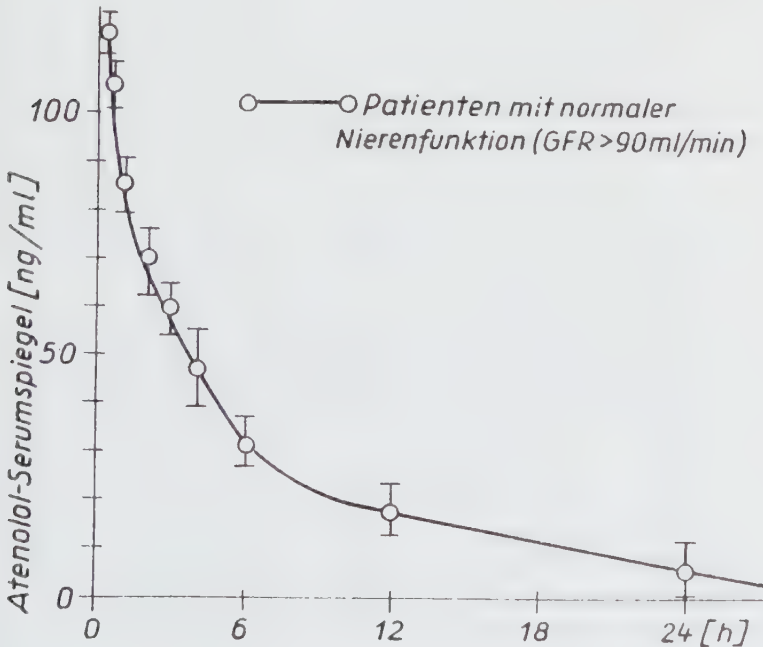


Abbildung 4:

Durchschnittliche Atenololplasmaspiegel von 7 Patienten mit normaler Nierenfunktion nach intravenöser Gabe von 5 mg Atenolol. Der Abfall der ermittelten Plasmakonzentrationen folgt einem exponentiellen Verhältnis.

Die Dispositionskonstanten α und β wurden aus einer logarithmisch-linearen Regressionslinie der Plasmaspiegel abgeleitet. In Anwendung weiterer graphisch-rechnerischer pharmakokinetischer Methoden (Mayer-sohn und Gibaldi (39)) wurden die in Tabelle 6 aufgeführten Parameter ermittelt.

Nach i.v. Injektion von 5 mg Atenolol konnten Verteilungs- (α), Eliminationskonstanten (β), Halbwertszeiten ($t_{50\alpha} \%$) ($t_{50\beta} \%$), Plasmakonzentrationen (C_0 , C_β) der α und β Phase und Plasmakurvenintegrale (AUC) errechnet werden. Aus der Urinausscheidung ließ sich die Wiederauffindungsrate von Atenolol bis zu 24 Stunden nach i.v. Gabe (A_u^{iv}) ermitteln.

Aus diesen Werten konnten Verteilungsvolumen (V_d , $V_{d\beta}$) und totale Clearance (Cl_t) abgeleitet werden.

Aus der chronisch oralen und postoralen (Zeit nach letzter Gabe von 100 mg Atenolol) Phase lassen sich unmittelbar die Plasmakonzentrationen nach erster oraler Dosis (C_{3h}), maximale Plasmakonzentrationen nach letzter oraler Dosis (C_{max}), der Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentrationen (t_{max}), die orale Eliminationskonstante (k_{el}) und Plasmakurvenintegrale von 0 - 24 Stunden nach letzter oraler Dosis (AUC) ermitteln. Aus der Urinausscheidung nach letzter peroraler Atenololdosis ließ sich die Wiederauffindungsrate der Substanz bis 24 Stunden nach po Gabe finden. Aus diesen Werten konnten renale (Cl_r) und nichtrenale Clearance (Cl_{nr}) errechnet werden.

Aus der Proportionalität der intravenös und peroral ermittelten Plasmakurvenintegrale AUC bei gleicher Dosis ($D_{iv} = D_{po}$) läßt sich die enterale Resorption (Bioverfügbarkeit) abschätzen.

Die Bioverfügbarkeit (F_{ss}) kann bei Patienten mit normaler Nierenfunktion aus Urinausscheidungsdaten und Plasmadaten ermittelt werden, da Atenolol kaum metabolisiert wird (Reeves et al. (55), Reeves et al. (56)).

Dies ist nicht möglich für nierenfunktionsgestörte Patienten, da bei diesen möglicherweise ein zunehmender Anteil des Atenolol nicht unverändert, sondern metabolisiert ausgeschieden wird. Die Bioverfügbarkeit von Atenolol ist deshalb bei Vorliegen einer gestörten Nierenfunktion in der Regel nur durch Bestimmung der intravenös und peroral ermittelten Plasmakurvenintegrale $AUC_{i.v.}$ und AUC_{po} zu bestimmen.

Die statistische Berechnung der pharmakokinetischen Daten umschloß den F-Test und Student's t-Test. Die ermittelten Werte wurden ausgedrückt als Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (SD).

<u>Abkürzung</u>	<u>Bedeutung</u>
GFR	glomeruläre Filtrationsrate, bestimmt durch Kreatinin- oder Harnstoffclearance
C_0	Plasmakonzentration, extrapoliert für $t = 0$
C_β	Plasmakonzentration in der β -Phase, extrapoliert für $t = 0$
α	Verteilungskonstante der α -Phase (i.v.)
β	Eliminationskonstante der β -Phase (i.v.)
k_{el}	Eliminationskonstante nach oraler Gabe
$t_{50\%}^\beta$	Eliminationshalbwertszeit (β -Phase)
$t_{50\%}^\alpha$	Verteilungshalbwertszeit (α -Phase)
D_{iv}	intravenöse Dosis (5 mg)
D_{po}	orale Dosis (100 mg)
V_d	Verteilungsvolumen des zentralen Kompartimentes
$V_{d\beta}$	Verteilungsvolumen des peripheren Kompartimentes
$AUC_{0-\infty}^{po}$	Plasmakurvenintegral, das sich aus der letzten oralen Dosis ergibt (Tag 8), extrapoliert nach $t = \infty$
$AUC_{0-\infty}^{iv}$	Plasmakurvenintegral, das einer i.v. Dosis folgt, extrapoliert nach $t = \infty$
A_u^{iv}	Wiederauffindungsrate von Atenolol im Urin bis zu 24 Stunden (iv)
A_u^{po}	Wiederauffindungsrate von Atenolol im Urin bis zu 24 Stunden (nach letzter oraler Dosis)
Cl_p	Totalclearance (Plasmaclearance)
Cl_r	renale Clearance
Cl_{nr}	nichtrenale Clearance ($= Cl_p - Cl_r$)
C_{3h}	Plasmakonzentration nach erster oraler Dosis
C_{max}	maximale Plasmakonzentration nach letzter oraler Dosis
t_{max}	Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
F_{ss}	bioverfügbarer Anteil der Substanz im steady state der chronisch oralen Phase

Tabelle 6:

Zusammenfassung von Abkürzungen und Definitionen vorwiegend pharmakokinetischer Parameter

C) ERGEBNISSE

1. Pharmakokinetik nach intravenöser Verabreichung

Das Verhalten der durchschnittlichen Atenololplasmakonzentrationen von drei Patientengruppen mit unterschiedlicher Nierenfunktion nach i.v. Gabe ist in Abbildung 5 dargestellt. Plasmakonzentrationen sind als logarithmische Funktionen aufgetragen.

Der Abfall der Plasmakonzentrationen verlief in allen Patientengruppen biphasisch (α und β Phase), er folgte im halblogarithmischen Raster einer biexponentiellen Funktion. Die Plasmakonzentrationen jedes einzelnen Patienten sind in den Anhangstabellen I-IV zu finden.

Die 15 Minuten nach Injektion gefundenen Plasmawerte der Gruppen 1-4 lagen im Bereich von 162.3 (Gruppe 2) bis 210.5 ng/ml (Gruppe 3). Die entsprechenden Werte der Gruppe 1 lagen bei 175.9 ng/ml, die Werte der Gruppe 4 bis 180.7 ng/ml. 6 Stunden nach Injektion war in allen Gruppen ein deutlicher Abfall dieser Werte zu finden, es zeigten sich mit Abnahme der Nierenfunktion eine entsprechende Erhöhung der Plasmakonzentrationswerte (23.6 ng/ml bei Gruppe 4). Die 24-Stundenwerte betrugen 0.9 ng/ml für Gruppe 1, 13.7 ng/ml für Gruppe 2, 18.3 ng/ml für Gruppe 3 und 65.7 ng/ml für Gruppe 4.

Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit stieg an von 5.9 ± 1.6 Stunden bei Nierengesunden ($GFR > 90$ ml/min) bis zu 14 ± 4.7 Stunden bei nierenfunktions eingeschränkten Patienten ($GFR 10-30$ ml/min) und bis zu 42.1 ± 31.6 Stunden bei präurämischen Patienten ($GFR < 10$ ml/min). (Tab. 7)

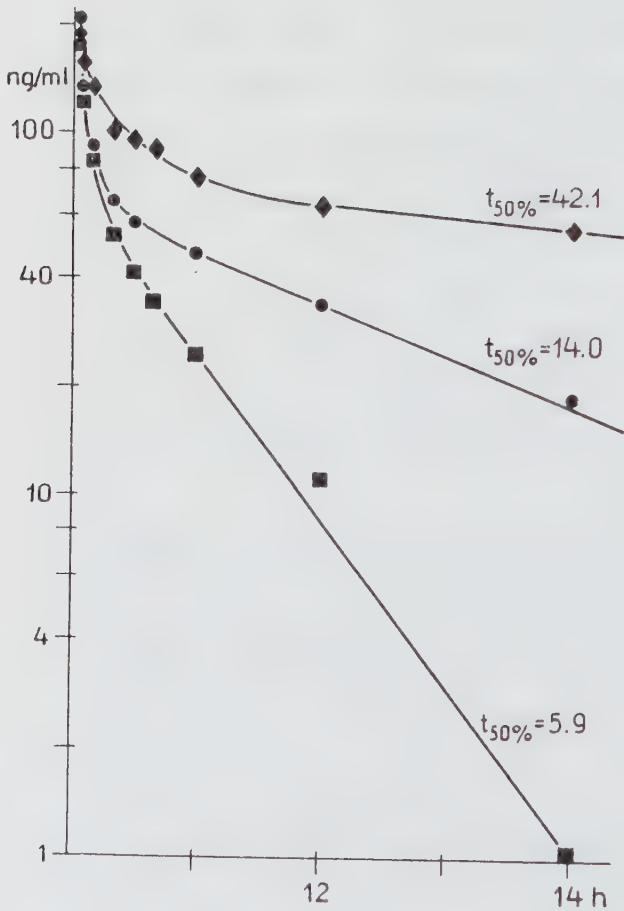


Abbildung 5:

Durchschnittliche Atenololplasmaspiegel und Halbwertszeiten der Gruppen 1, 3 und 4 nach i.v. Gabe von 5 mg in halblogarithmischer Darstellung (Plasmakonzentrationen sind als logarithmische, die Zeit als lineare Funktion dargestellt).

Die von 0-24 Stunden nach intravenöser Atenololgabe gemittelten Plasmakurvenintegrale AUC unterschieden sich deutlich entsprechend dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung, sie betrugen $574 \pm 141 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$ für Nierengesunde, $1335 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ für nierenfunktionseingeschränkte (GFR 30-10 ml/min) und $5343 \pm 3337 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ für präurämische Patienten (GFR < 10 ml/min). (Tab. 7)

Die Plasmaclearance von Atenolol (Cl_p) betrug $150 \pm 45 \text{ ml/min}$ für Nierengesunde, $71 \pm 72 \text{ ml/min}$ für mittelgradig nierenfunktionseingeschränkte (GFR 30-10 ml/min) und $23 \pm 13 \text{ ml/min}$ für präurämische Patienten (GFR < 10 ml/min). (Tab. 7) Sie zeigt mit $r = 0.88$ eine signifikante Korrelation zur GFR (Abb. 6). Da Atenolol zu mehr als 90 Prozent renal ausgeschieden wird, liegt die renale Clearance (Cl_r) bei vergleichbaren Werten.

Die den durchschnittlichen Verteilungskonstanten (Gruppe 1 = 0.948 h^{-1} , Gruppe 2 = 0.895 h^{-1} , Gruppe 3 = 1.198 h^{-1} , Gruppe 4 = 0.765 h^{-1}) entsprechenden Verteilungshalbwertszeiten nach intravenöser Injektion lagen im Bereich von 0.6 bis 1.16 Stunden (0.97 Stunden für Nierengesunde, 1.025 Stunden für mäßig, 0.6 Stunden für mittelgradig funktionseingeschränkte und 1.16 Stunden für präterminale Patienten).

Die durchschnittlichen Verteilungsvolumen der zentralen Kompartimente (V_d) wurden errechnet auf 1.12 l/kg Körpergewicht für Nierengesunde, auf 1.03 bzw. 1.11 l/kg Körpergewicht für mäßig bzw. mittelgradig nierenfunktionseingeschränkte und auf 0.39 l/kg Körpergewicht für präurämische Patienten.

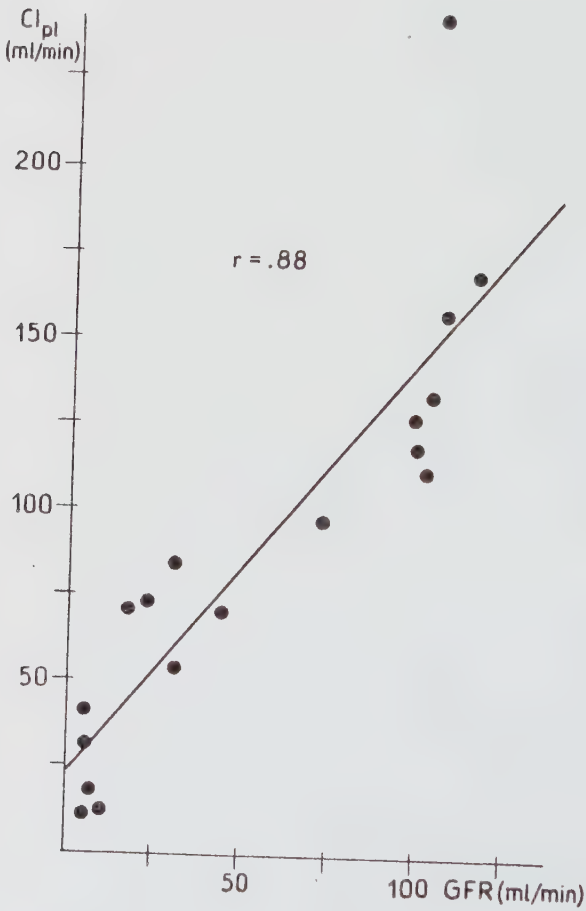


Abbildung 6:

Korrelation zwischen der Plasmaclearance (Cl_p) und der glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach i.v. Verabreichung von 5 mg Atenolol.

Es zeigte sich, daß ebenfalls die Verteilungsvolumen der peripheren Kompartimente (Vd_{β}) bei präurämischen Patienten reduziert waren. Die durchschnittlichen Verteilungsvolumen der peripheren Kompartimente (Vd_{β}) lagen bei 1.2 l/kg Körpergewicht bei Patienten mit normaler, bei 1.4 l/kg Körpergewicht bei Patienten mit mäßig eingeschränkter, bei 1.6 l/kg Körpergewicht bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion und bei 0.9 l/kg Körpergewicht bei präurämischen Patienten (Tab. 7).

Die Urinausscheidung von Atenolol war deutlich mit steigendem Grad der Niereninsuffizienz vermindert. Die gemittelten Werte von Nierengesunden lagen mit 1.72 mg/ml 4-8 Stunden nach Injektion nahezu eine Zehnerpotenz über den Werten der Gruppe präurämischer Patienten mit 0.26 mg/ml. Urinkonzentrationen jedes Patienten sind in den Anhangstabellen VI-IX zu finden.

Während der Abfall der zwischen 0-4 und 12-24 Stunden liegenden Konzentrationswerte im halblogarithmischen Kaster (Urinkonzentrationswerte in logarithmischer Darstellung) für Nierengesunde linear verlief, fand sich für die Gruppen 2-4 nach 12-24 Stunden gegenüber den 8-12 Stundenwerten ein erneuter deutlicher Anstieg, der für die Gruppen 2 und 4 sogar die 0-4 Stundenwerte überschritt.

Die totale Urinausscheidung in Prozent der initial injizierten Dosis von 5 mg Atenolol bis zu 24 Stunden nach intravenöser Verabreichung betrug im Durchschnitt 75 Prozent der verabreichten Gabe für Patienten mit normaler Nierenfunktion. Dieser Wert war wesentlich verringert für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (48 %) und bei präurämischen Patienten (20 %).

Gruppe	β (h)	$t_{50 \% \beta}$ (h)	AUC _{0-24h iv} (ng ml ⁻¹ h)	V _{d\beta} (l/kg)	Cl _p (ml/min)
1 $\bar{x}$	0.1275	5.9	574	1.2	150
SD	0.0352	1.6	141	0.4	45
3 $\bar{x}$	0.0537	14.0	1335	1.4	71
SD	0.0169	4.7	347	0.3	72
4 $\bar{x}$	0.0290	42.1	5343	0.9	23
SD	0.0271	31.6	3337	0.3	13

Tabelle 7:

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichung (SD) von aus der parenteralen Phase (5 mg Atenolol i.v.) erhaltenen pharmakokinetischen Daten der Patientengruppen mit normaler (GFR > 90 ml/min), mittelgradig eingeschränkter (GFR 10-30 ml/min) und präterminaler Nierenfunktion (GFR < 10 ml/min).

Die dieser Tabelle zugrunde liegenden Plasma- und Urinkonzentrationen sind in den Anhangstabellen I-IV und VI-IX zu finden.

2. Pharmakokinetik nach oraler Verabreichung

Die Plasmakonzentrationen von Atenolol (Anhangstabellen I-IV) drei Stunden nach erster oraler Gabe zeigten in den Patientengruppen mit unterschiedlicher Nierenfunktion keine Unterschiede. Die höchsten Plasmaspiegel, die der letzten oralen Gabe folgten ($C_{\max}$), stiegen an von 540 ng/ml bei Nierengesunden bis zu 1010 und 1292 ng/ml bei Patienten mit leichter und mittelgradiger Einschränkung der Nierenfunktion. Bei präurämischen Patienten betrugen die höchsten Plasmaspiegel 1493 ng/ml, eine Zunahme um das Dreifache, verglichen mit den höchsten Plasmaspiegeln Nierengesunder (Abb. 7). (Tab. 8)

Die durchschnittliche Zeit bis Erreichen höchster Plasmakonzentrationen nach Verabreichung der letzten po Gabe von 100 mg Atenolol ($t_{\max}$) betrug für Nierengesunde 2.71 Stunden, für nierenfunktionseingeschränkte Patienten 2.25 Stunden (GFR 30-90 ml/min) bzw. 2.75 Stunden (GFR 10-30 ml/min) und 2.40 Stunden für präurämische Patienten (Tab. 8).

Die statistische Berechnung der Plasmaspiegel drei Stunden nach der ersten (C_{3h} : 510 ng/ml für Gruppe 1, 860 ng/ml für Gruppe 2, 831 ng/ml für Gruppe 3, 687 ng/ml für Gruppe 4) und drei Stunden nach der letzten oralen Verabreichung ($C_{\max}$: 540 ng/ml für Gruppe 1, 1040 ng/ml für Gruppe 2, 1292 ng/ml für Gruppe 3, 1493 ng/ml für Gruppe 4) zeigen, daß der Anstieg der Plasmaspiegelmaxima statistisch signifikant ist für Patienten mit einer GFR von < 30 ml/min (Gruppen 3 und 4; $p < 0.05$) und daß eine Kumulation des Medikamentes bei Niereninsuffizienz erfolgt (Abb. 8).

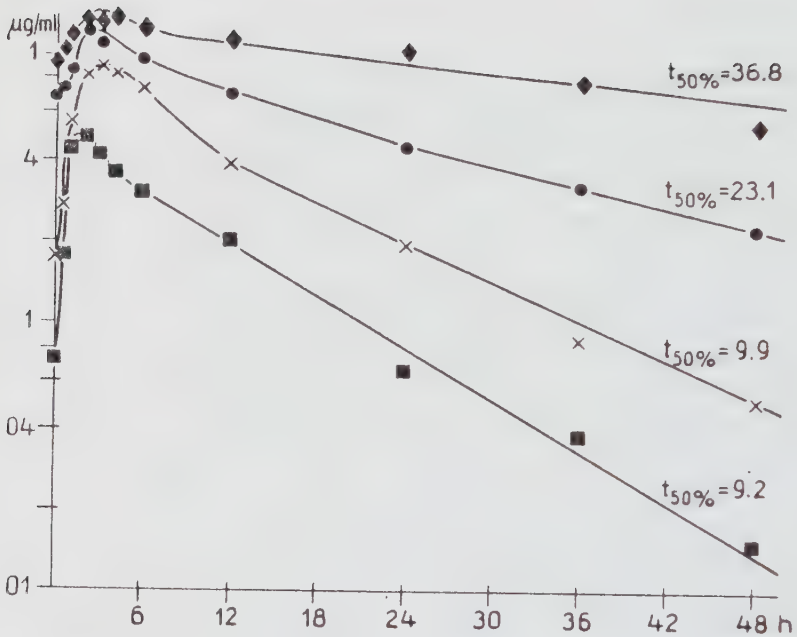


Abbildung 7:

Durchschnittliche Plasmakonzentrationen der vier Patientengruppen unterschiedlicher Nierenfunktion nach letzter oraler Verabreichung von 100 mg Atenolol (Tag 8) in halblogarithmischer Darstellung (Plasmakonzentrationen sind als logarithmische, die Zeit als lineare Funktion dargestellt).

Die Eliminationshalbwertszeit bei chronisch oraler Gabe von Atenolol stieg von 9.2 ± 1.4 Stunden bei Nierengesunden auf 10.7 ± 3.9 Stunden bei leicht eingeschränkter (GFR 90-30 ml/min) und auf 23.1 ± 7.1 Stunden bei mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 30-10 ml/min), 36.8 ± 17.8 Stunden bei präurämischen Patienten (GFR < 10 ml/min) an (Abb. 7). (Tab. 9)

Ein Vergleich der Plasmakurvenintegrale AUC bis 48 Stunden nach letzter oraler Gabe von 100 mg Atenolol (5380 ± 1997 ng ml⁻¹h für Gruppe 1, 11384 ng ml⁻¹h für Gruppe 2, 18173 ± 5667 ng ml⁻¹h für Gruppe 3, 28447 ± 15804 ng ml⁻¹h für Gruppe 4) ergab, wie auch nach i.v. Atenololgabe entsprechend dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung eine signifikante Erhöhung der Werte Niereninsuffizienter gegenüber denen Nierengesunder (Tab. 9). Dennoch schwankte bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion die Bioverfügbarkeit innerhalb eines weiten Bereiches (Tab. 8).

Die Korrelation zwischen GFR und den aus den Serumspiegeln der oralen Phase errechneten Eliminationskonstanten (k_{el}) ist mit $r = 0.82$ signifikant.

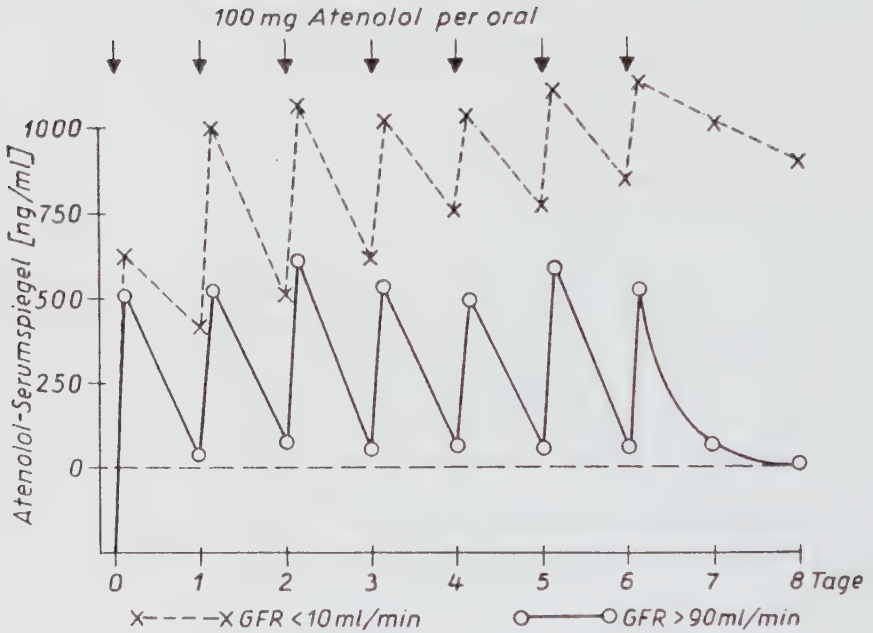


Abbildung 8:

Durchschnittliche Plasmaspiegel während chronisch oraler Verabreichung von 100 mg Atenolol mit normaler Nierenfunktion ($\text{GFR} > 90 \text{ ml/min}$) und präurämischen Patienten ($\text{GFR} < 10 \text{ ml/min}$) zu den Meßzeitpunkten 3 und 24 Stunden nach der täglichen Gabe.

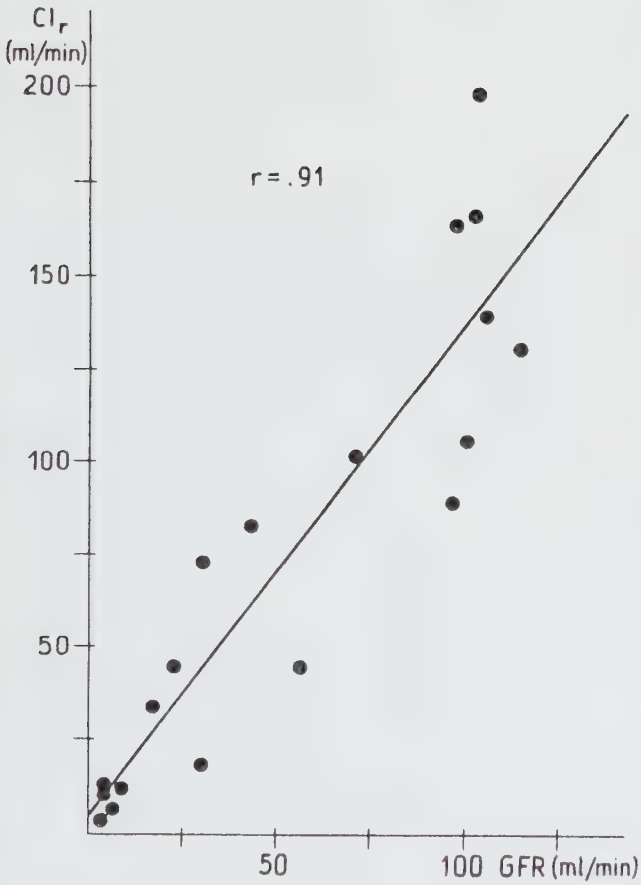


Abbildung 9:

Korrelation zwischen der renalen Clearance (Cl_r) und der glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach peroraler Atenololgabe.

Die nichtrenale Clearance (Cl_{nr}), berechnet aus der Plasmaclearance minus renaler Clearance, unterschied sich bei den Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion beträchtlich (Tab. 9), es bestand keine Korrelation mit der GFR.

Hinsichtlich der Urinausscheidung nach letzter po Gabe von Atenolol (Urinkonzentrationen jedes Patienten sind in den Anhangstabellen VI-IX zu finden) fand sich ein Abfall der Urinrecovery in Abhängigkeit von der Einschränkung der Nierenfunktion lediglich in der ersten Sammelperiode (0-6 Stunden). Die Konzentrationswerte der 6-24 Stundenperiode lagen in allen Patientengruppen deutlich über den Werten der ersten Periode. Nach 24-48 Stunden lagen die Konzentrationswerte der Gruppe 3 (12.79 mg/ml) und 4 (10.76 mg/ml) im Gegensatz zu den Gruppen 1 (5.55 mg/ml) und 2 (8.04 mg/ml) über den entsprechenden 0-6 Stunden Werten. Die Urinkonzentrationswerte der ersten Sammelperiode waren von Nierengesunden (17.61 mg/ml) im Vergleich zu präurämischen Patienten (4.416 mg/ml) um das nahezu Fünffache erhöht.

Die gesamte Urinausscheidung von 0-48 Stunden nach letzter oraler Gabe von Atenolol betrug bei präurämischen Patienten lediglich 12.2 ± 3.2 Prozent, wogegen man 44.4 ± 11.2 Prozent bei Nierengesunden wiederfand. Der entsprechende Wert bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 30-10 ml/min) betrug 42.3 ± 21.8 Prozent (Tab. 9).

	ng/ml	max ng/ml	h	h ⁻¹	h	ng ml ⁻¹ h	%	mg	ml/min	ml/min
A	350	305	6	0.0767	9.0	4483	54.9	43.5	132	35
B	876	985	1	0.0629	11.0	8773	67.2	61.1	141	14
C	400	292	3	0.0751	9.2	2485	36.7	29.2	199	46
D	460	442	1	0.0755	9.2	4607	37.5	47.6	167	0
E	544	946	2	0.0798	8.7	6661	49.4	47.7	108	5
F	699	399	2	0.0650	10.7	4609	36.3	51.0	165	0
G	239	408	4	0.1018	6.8	6041	43.4	31.0	90	36
H	887	911	1	0.0737	9.4	8504	45.0	48.2	103	10
I	806	876	3	0.1008	6.9	8268	---	23.3	47	---
K	382	984	1	0.0675	10.3	7787	33.5	40.2	84	0
L	1365	1390	4	0.0430	16.1	20975	---	---	---	+
M	499	1229	3	0.0239	23.6	14931	41.0	13.7	18	36
N	218	658	4	0.0223	31.1	12279	61.0	53.9	74	9
O	249	1974	2	0.0503	13.7	24907	103.2	63.6	45	28
P	357	1308	2	0.0291	23.8	20573	78.8	38.0	34	38
Q	1635	1961	2	0.0160	43.3	28757	15.5	15.5	12	0
R	718	1673	4	0.0222	31.2	32642	35.9	11.3	6	12
S	372	2072	2	0.0108	64.2	52239	31.2	12.7	4	7
T	451	1122	1	0.0256	27.1	17030	44.7	14.5	13	28
U	258	635	3	0.0378	8.3	11565	22.1	7.2	10	21

Tabelle 8: Pharmakokinetische Daten jedes Patienten, errechnet aus Plasma- und Urindaten nach letzter oraler Gabe von 100 mg Atenolol. Die dieser Tabelle zugrunde liegenden Plasma- und Urinkonzentrationen sind in den Anhangstabellen I-IV und VI-IX zu finden.

+) die Urinproben konnten nicht bestimmt werden

Gruppe	k_{el} (h^{-1})	$t_{50\%}^{\beta}$ (h)	AUC _{po} ($ng\ ml^{-1}h$)	F _{ss} (%)	A _u ^{po} (mg)	Cl _r (ml/min)	Cl _{nr} (ml/min)
1							
$\bar{x}$	0.0767	9.2	5380	46.5	44.4	143	19
SD	0.0127	1.4	1997	11.5	11.2	37	19
3							
$\bar{x}$	0.0328	23.1	18173	65.4	42.3	43	28
SD	0.0121	7.1	5667	15.3	21.8	23	13
4							
$\bar{x}$	0.0225	36.8	28447	30.0	12.2	9	14
SD	0.0103	17.8	15804	11.4	3.2	4	11

Tabelle 9: Durchschnittliche pharmakokinetische Daten ($\bar{x}$) und deren Standardabweichung (SD) von Patienten mit unterschiedlichem Grad der Nierenfunktion (Gruppe 1 = GFR > 90 ml/min, Gruppe 3 = GFR 10-30 ml/min, Gruppe 4 = GFR < 10 ml/min) nach chronischer oraler Behandlung von 100 mg Atenolol.

Die dieser Tabelle zugrunde liegenden Plasma- und Urinkonzentrationen sind in den Anhangstabellen I-IV und IV-IX zu finden.

3. Resorption und Bioverfügbarkeit

Der im steady state der chronisch oralen Therapie bioverfügbare Anteil von Atenolol kann aus den Plasmakonzentrationswerten nach intravenöser Verabreichung von 5 mg Atenolol und den entsprechenden Werten errechnet werden, die sich bis 24 Stunden nach letzter oraler 100 mg Atenololgabe ergeben.

Da Atenolol nur zu etwa 5 Prozent bei Nierengesunden metabolisiert wird (Reeves et al. (56)), kann bei diesen Patienten die Bioverfügbarkeit ebenso aus der Menge von Atenolol errechnet werden, die im Urin ausgeschieden wird. Dies ist hier der Anteil der Substanz, der im Urin ohne Dosisintervall (Tag 8) unter steady state Bedingungen bis zu 24 Stunden nach letzter oraler Dosis zu ermitteln ist (A_{upo}).

Unter der Voraussetzung einer niedrigen Metabolisierungsrate und einer geringen Proteinbindung (= 3 Prozent; Barber et al. (4)) entspricht der ermittelte bioverfügbare Anteil nahezu der enteralen Resorption.

Für die Charakterisierung der Resorption kann die Zeit bis zum Erreichen höchster Plasmakonzentrationen (t_{max}) und deren Höhe (C_{max}) angegeben werden. Beide Größen können jedoch nichts Exaktes über das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Resorption aussagen, da gleichzeitig Verteilungs- und Eliminationsprozesse ablaufen. t_{max} betrug für alle vier Gruppen mit unterschiedlicher Nierenfunktion zwischen 2-3 Stunden, es konnte keine Beziehung zum Grad der Nierenfunktionseinschränkung gefunden werden (Tab. 8). C_{max} betrug für Nierengesunde durchschnittlich 540 ng/ml und für präterminale Patienten ($GFR < 10$ ml/min) 1493 ng/ml. Es zeigte sich hier mit steigendem Grad der Niereninsuffizienz ein Anstieg der maximalen Plasmakonzentrationen.

Da die Eliminationsphase von Atenolol nach peroraler Gabe, dargestellt durch renale Clearance und Eliminationskonstante (Tab. 9), sehr genau übereinstimmte mit den Werten nach einmaliger intravenöser Applikation (Tab. 7), war die Ermittlung der Atenololbioverfügbarkeit aus der Urinrecovery und den Plasmawerten möglich. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit nach peroraler täglicher Gabe von 100 mg Atenolol betrug für alle Patientengruppen etwa 50 Prozent. Sie ließ sich auf 46.5 ± 11.5 Prozent aus den Plasmaergebnissen nierengesunder Patienten und auf 44.4 ± 11.2 Prozent aus der Urinausscheidung Nierengesunder berechnen. Sie war reduziert auf 30.0 ± 11.4 Prozent bei präurämischen Patienten und erhöht auf 65.4 ± 15.3 Prozent bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion (Tab. 9; Abb. 10). Vergleicht man die Werte der Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion, so sind jedoch die Unterschiede statistisch nicht signifikant.

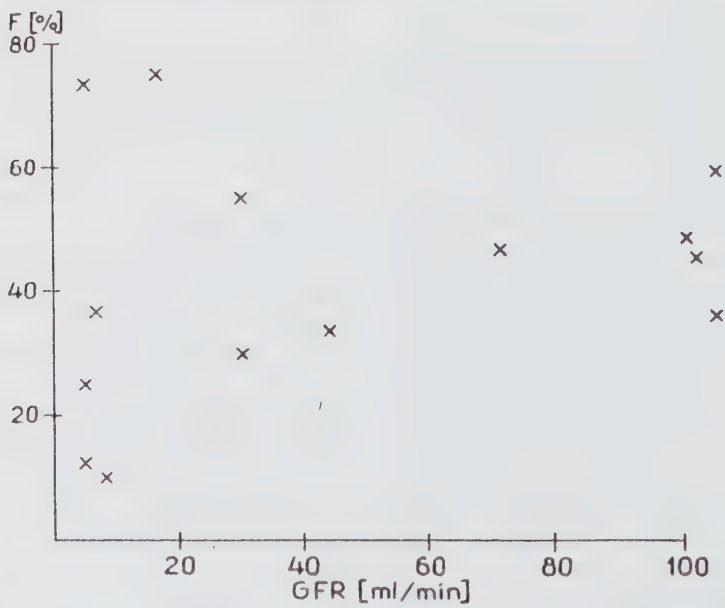


Abbildung 10: Die Bioverfügbarkeit von Atenolol bei Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion nach oraler Gabe.

4. Pharmakokinetik bei gleichzeitiger Verabreichung zusätzlicher Medikamente

Ein Patient der Gruppe 1 (B), ein Patient der Gruppe 2 (K), zwei Patienten der Gruppe 3 (M,N) und zwei Patienten der Gruppe 4 (Q,R) erhielten zusätzlich zu Atenolol eine Begleittherapie. Die zusätzlich verabreichten Substanzen (Tab. 5) waren täglich 3 x 500 Acetylsalicylsäure, 1 x 300 mg Allopurinol, 3 x 8 mg Bromhexin, 3 x 8 mg Metoclopramid, 3 x 475 mg Aluminiumhydroxid sowie 1 x 500 mg Calcium. Patient B erhielt Acetylsalicylsäure, Patient K Allopurinol, Patient M Bromhexin und Allopurinol, Patient N Bromhexin, Patient R Metoclopramid und Patient Q Aluminiumhydroxid und Calcium zusätzlich zu Atenolol.

Unter Atenolol- und zusätzlicher Acetylsalicylsäure-, Allopurinol-, Bromhexin- und Metoclopramidmedikation konnten weder eine unterschiedliche Wirkung auf das pharmakokinetische Verhalten noch auf die Pharmakodynamik (Blutdruck und Pulsfrequenz) beobachtet werden im Vergleich zu den Patienten, die mit Atenolol alleine behandelt worden waren.

Bei dem Patienten mit zusätzlicher Therapie von Aluminiumhydroxid und Calcium (Patient Q) war mit 15.5 Prozent die niedrigste Bioverfügbarkeit von Atenolol, die kleinste orale Eliminationskonstante (0.01 h^{-1}) und damit korrelierend die längste Eliminationshalbwertszeit von 70.4 Stunden unter chronisch oraler Therapie zu beobachten. Die Eliminationskonstante nach intravenöser Atenololgabe war ebenfalls sehr klein (0.003 h^{-1}), die zugehörige Eliminationshalbwertszeit sehr lang (91.2 h).

Die sehr niedrige Bioverfügbarkeit des Patienten Q läßt sich möglicherweise durch eine kinetische Interaktion von Atenolol mit Aluminiumhydroxid und Calcium erklären.

5. Pharmakokinetik unter Hämodialyse

Die Hämodialysebehandlung erfolgte unmittelbar im Anschluß an die Atenolol i.v. Injektion. Ein Patient (X) wurde zweimal behandelt. Die Plasmakonzentrationseinzeltwerte sind in der Anhangstabelle V zu finden.

Atenololplasmakonzentrationen wurden während einer 6-10 Stunden dauernden Hämodialysebehandlung ermittelt. Der Abfall der Plasmakonzentrationen folgte im halb-logarithmischen Raster (Plasmakonzentrationen als logarithmische, die Zeit als lineare Funktion) einem bi-exponentiellen Verhältnis (Abb. 11). Die durchschnittlichen Plasmaspiegel fielen von 74.26 ng/ml dreißig Minuten nach Atenololinjektion auf 19.86 ng/ml nach sechs Stunden.

Die unter Hämodialyse berechnete durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit betrug 4.3 ± 1.5 Stunden. Die Atenololplasmaspiegel von zwei Patienten fielen zu schnell ab, um eine Berechnung der Eliminationskonstanten zuzulassen.

Die Plasmakurvenintegrale AUC konnten infolge der im Vergleich zur Eliminationshalbwertszeit zu kurzen Dauer der Blutentnahmen nicht berechnet werden.

6. Blutdruck- und Pulsfrequenzverhalten

Blutdruck und Pulsfrequenz der Patienten wurden jeweils als Ruheblutdruck und Ruhepulsfrequenz zu den Zeitpunkten der Blutentnahmen (vor Punktion) ermittelt. Zu regelmäßiger Blutdruck- und Pulsfrequenzkontrolle wurden 14 Patienten (Gruppe 1 = $GFR > 90$ ml/min = Patienten B, C, E; Gruppe 2 = $GFR 30-90$ ml/min = Patienten H, K; Gruppe 3 = $GFR 10-30$ ml/min = Patienten M, N, O, P; Gruppe 4 = $GFR < 10$ ml/min = Patienten Q, R, S, T, U) sowie die dialysepflichtigen Patienten herangezogen.

6.1. Blutdruck- und Pulsfrequenzverhalten nach intravenöser Gabe

Durchschnittliche systolische (RR_s) und diastolische (RR_d) Blutdruck- und Pulsfrequenzwerte (PF) vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach i.v. Injektion von 5 mg Atenolol der 14 Patienten sowie der vier Patientengruppen unterschiedlicher Nierenfunktion sind in Tabelle 15 wiedergegeben. Einzelwerte der Tabelle 15 sind den Anhangstabellen X (RR_s), XII (RR_d) und XIV (PF) zu entnehmen.

Die durchschnittlichen systolischen und diastolischen Blutdruckausgangswerte aller 14 Patienten betrugen 159/101 mm Hg. Entsprechende Werte für die vier Gruppen unterschiedlicher Nierenfunktion betrugen systolisch-diastolisch 150/97 mm Hg für Nierengesunde (Gruppe 1), 155/105 mm Hg für Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Gruppe 2), 168/98 mm Hg für Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion (Gruppe 3) und 161/102 mm Hg für präurämische Patienten (Gruppe 4). Höchste systolische Ausgangswerte waren in

den Gruppen 3 und 4, höchste diastolische Ausgangswerte in den Gruppen 2 und 4 zu finden.

Die durchschnittlichen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte aller 14 Patienten nach i.v. Atenololgabe zeigten in etwa ein gleichartiges Verhalten : bereits 15 Minuten nach i.v. Injektion lagen systolische und diastolische Werte um 10 bzw. 6 mm Hg unter ihren durchschnittlichen Ausgangswerten. Ein weiterer Abfall von systolisch 16 mm Hg erfolgte nach der ersten Stunde und von 16 mm Hg diastolisch nach der zweiten bis vierten Stunde. Danach stiegen die Blutdruckwerte langsam bis 48 Stunden nach Injektion an, ohne jedoch die Ausgangswerte systolisch oder diastolisch zu erreichen. Die 12- und 24-Stundenwerte betrugen im Mittel aller untersuchten Patienten 150/95 und 155/98 mm Hg.

Dieses Verhalten der Blutdruckwerte aller 14 Patienten fand sich nach der Unterteilung in die Gruppen 1-4 wieder, wobei der durchschnittliche Blutdruckabfall 4 Stunden nach Injektion in den Gruppen 1,2,3,4 jeweils 18,15,17,21 mm Hg systolisch und 19,13,10,20 mm Hg diastolisch betrug. 24 Stunden nach Injektion hatte mit Ausnahme der Gruppe 2 keine der Gruppen systolisch oder diastolisch ihren Ausgangswert erreicht (137/90 mm Hg gegenüber 150/97 mm Hg der Gruppe 1, 163/93 mm Hg gegenüber 168/98 mm Hg der Gruppe 3, 151/97 mm Hg gegenüber 161/102 mm Hg der Gruppe 4). Lediglich Gruppe 2 lag 24 Stunden nach Injektion mit 15 mm Hg systolisch und 5 mm Hg diastolisch über ihren Ausgangswerten.

Der durchschnittlichen Pulsfrequenz aller 14 Patienten zu Beginn der Untersuchung von 80/min standen entsprechende Werte der Gruppen 1, 2, 3, 4 von 77, 72, 87 und 82/min gegenüber.

Bereits nach 30 Minuten war ein Abfall um durchschnittlich 9/min, 1 Stunde nach Injektion ein maximaler Abfall auf 67/min zu beobachten. Mit Ausnahme geringer Schwankung (± 2 /min) blieb dieser Wert bis zu 24 Stunden nach Injektion konstant.

Im Verhalten der vier Einzelgruppen zeigten sich verglichen mit dem durchschnittlichen Verhalten der Pulsfrequenz aller 14 Patienten keine wesentlichen Unterschiede. Eine Stunde nach Injektion fielen die Pulsfrequenzwerte der Gruppe 1 um 13/min, der Gruppen 2 und 3 um 14/min, der Gruppe 4 um 8/min gegenüber der Ausgangsfrequenz. Diese Werte wurden in der Folge bis zu 24 Stunden nach Injektion nahezu unverändert beibehalten. Die 24 Stundenwerte betrugen gegenüber den Ausgangswerten 65/77 für Gruppe 1, 56/72 für Gruppe 2, 74/87 für Gruppe 3 und $76/82 \text{ min}^{-1}$ für Gruppe 4.

Weder im Blutdruck- noch im Pulsfrequenzverhalten konnte für die vier Gruppen von Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion ein signifikanter Unterschied gefunden werden.

Gruppe	RR _s				$\bar{x}$	RR _d				$\bar{x}$	PF				$\bar{x}$
	1	2	3	4		1	2	3	4		1	2	3	4	
Zeit h															
0.0	150	155	168	161	159	97	105	98	102	108	77	72	77	82	80
1/4	145	145	140	146	149	90	95	95	98	95	71	70	81	79	75
1/2	138	140	155	150	146	87	90	93	95	91	68	62	76	76	71
1	135	135	153	149	143	90	90	90	96	92	64	58	73	74	67
2	137	140	153	145	144	80	85	98	86	85	69	62	73	70	69
3	133	140	160	143	143	84	92	90	84	88	69	62	72	72	69
4	132	170	151	140	141	78	92	89	82	85	68	62	67	71	67
6	128	140	150	145	141	78	100	89	88	89	69	64	65	77	68
12	137	150	161	153	150	97	100	90	94	95	65	60	74	73	69
24	137	170	163	151	155	90	110	93	97	98	65	56	74	76	68

Tabelle 10: Mittelwerte der systolischen (RR_s) und diastolischen (RR_d) Blutdruckwerte (mm Hg) und der Pulsfrequenz (PF; min⁻¹) von allen 14 Patienten ($\bar{x}$) und der vier Patientengruppen mit unterschiedlicher Nierenfunktion vor und zu verschiedenen Zeitpunkten vor und nach i.v. Injektion von 5 mg Atenolol.
 Die in Tabelle 10 aufgeführten Mittelwerte wurden aus den Einzelwerten der Anhangstabellen X (RR_s), XII (RR_d) und XIV (PF) errechnet.

6.2. Blutdruck- und Pulsfrequenzverhalten unter und nach peroraler Gabe

Durchschnittliche systolische (RR_s) und diastolische (RR_d) Blutdruck- und Pulsfrequenzwerte (PF) vor, während und nach der po Gabe von 100 mg Atenolol von allen 14 Patienten sowie der vier Patientengruppen unterschiedlicher Nierenfunktion sind in Tabelle 16 (chronisch orale Phase) und 17 (postorale Phase) zu finden. Die Einzelwerte der Tabellen 16 und 17 sind den Anhangstabellen XI (RR_s), XIII (RR_d) und XV (PF) zu entnehmen.

Die durchschnittlichen Blutdruckwerte aller 14 Patienten zu Beginn der oralen Therapie (= 24 Stundenwerte nach i.v. Injektion) lagen bereits 4 mm Hg systolisch und 3 mm Hg diastolisch unterhalb ihrer Ausgangswerte vor i.v. Gabe von 5 mg Atenolol. Entsprechend lagen die Gruppen 1, 3 und 4 jeweils 13, 5, und 10 mm Hg systolisch und 7, 5 und 5 mm Hg diastolisch unter den Ausgangswerten. Lediglich Gruppe 2 lag mit 15 mm Hg systolisch und 5 mm Hg diastolisch über den Ausgangswerten. Die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte, jeweils vor und drei Stunden nach täglicher oraler Gabe von 100 mg Atenolol des Tages 2-7 gemessen, verhielten sich im Verlauf der Studie folgendermaßen: es war ein deutlicher Abfall von 9 mm Hg systolisch und 5 mm Hg diastolisch drei Stunden nach der ersten oralen Atenololgabe und ein maximaler Abfall systolisch von 16 mm Hg und 6 mm Hg diastolisch am 4. Behandlungstag zu finden. Dieser Abfall blieb bis zu 24 Stunden nach der letzten oralen Gabe konstant. Am letzten Tag der oralen Gabe von 100

mg Atenolol (Tag 8) lagen die RR-Werte bei 136 mm Hg systolisch und 86 mm Hg diastolisch drei Stunden nach Atenololgabe. Die 24 Stundenwerte nach letzter Atenololgabe lagen systolisch um 10 mm Hg, diastolisch um 5 mm Hg unter den Werten zu Beginn der peroralen Therapie, die 48 Stundenwerte waren den Werten zu Beginn der chronisch oralen Phase ähnlich, lagen jedoch unter den Ausgangswerten vor i.v. Gabe von Atenolol.

Das durchschnittliche Blutdruckverhalten der 14 Patienten spiegelte sich in den einzelnen Gruppen wieder. Der durchschnittliche Abfall der Gruppen 1, 2, 3 und 4 betrug drei Stunden nach Atenololgabe am 4. Tag jeweils 5, 25, 23 und 13 mm Hg systolisch. Die entsprechenden Werte für den diastolischen Blutdruck betrugen 5 mm Hg für Gruppe 2, 3 mm Hg für Gruppe 3, 7 mm Hg für Gruppe 4, während Gruppe 1 2 mm Hg über dem Wert zu Beginn der peroralen Therapie lag.

24 Stunden nach letzter po Gabe von Atenolol lagen die systolischen Werte aller vier Gruppen unter denen zu Beginn der peroralen Therapie, diastolisch wurde lediglich für Gruppe 1 eine Erhöhung um 4 mm Hg gefunden.

48 Stunden nach der letzten oralen Gabe hatten die Gruppen 1 und 2 ihren diastolischen Ausgangswert zu Beginn der Untersuchung erreicht, Gruppe 3 und 4 lagen jeweils 8 und 2 mm Hg darunter. Systolisch bestand für Gruppe 1, 3 und 4 jeweils ein Abfall von 13, 5 und 10 mm Hg, während Gruppe 2 den Ausgangswert um 5 mm Hg überschritt.

Der durchschnittliche Pulsfrequenzwert aller 14 Patienten zu Beginn der peroralen Therapie lag 12/min unter dem Ausgangswert, entsprechende Werte der Gruppen 1, 2, 3, 4 betrugen jeweils 12, 16, 13 und 6/min. Ein weiterer Abfall der vor Beginn der oralen Therapie vorhandenen Puls-

frequenzwerte konnten unter der nachfolgenden chronisch oralen Atenololtherapie bis 24 Stunden nach der letzten oralen Gabe nicht beobachtet werden. Drei Stunden nach der Atenololgabe waren die niedrigsten Pulsfrequenzwerte meßbar. Dieses Verhalten galt sowohl für alle 14 Patienten als auch für die vier einzelnen Patientengruppen.

48 Stunden nach letzter po Gabe war in Gruppe 2 der Ausgangswert erreicht, Gruppe 1 lag mit 6/min, Gruppe 3 mit 13/min und Gruppe 4 mit 2/min darunter.

Weder im Blutdruck- noch im Pulsfrequenzverhalten konnte für die vier Gruppen ein signifikanter Unterschied unter und nach chronisch peroraler Therapie gefunden werden.

		RR _S				RR _d				PF						
Gruppe		1	2	3	4	$\bar{x}$	1	2	3	4	$\bar{x}$	1	2	3	4	$\bar{x}$
Zeit h																
2	0	137	170	163	151	155	90	110	93	97	98	65	56	74	76	68
	3	137	145	155	145	146	94	100	88	90	93	67	60	67	70	66
3	0	135	150	155	147	177	97	110	90	98	99	63	62	69	71	68
	3	138	140	178	144	143	87	95	89	92	91	68	62	64	67	65
4	0	135	155	148	146	148	92	95	90	96	93	67	60	69	73	67
	3	132	145	140	138	139	92	95	90	90	92	65	62	66	68	65
5	0	140	145	150	147	148	93	100	88	94	94	65	62	71	72	68
	3	128	140	151	145	141	93	100	85	90	92	67	60	67	66	64
6	0	142	157	153	145	149	97	100	88	96	95	68	62	65	71	67
	3	135	145	144	140	141	90	95	85	90	90	68	60	66	68	65
7	0	133	145	145	148	144	93	90	85	96	91	65	56	69	70	65
	3	132	145	143	141	140	88	90	85	96	90	69	58	67	68	66

Tabelle 11: Mittelwerte der systolischen (RR_s) und diastolischen (RR_d) Blutdruckwerte (mm Hg) und der Pulsfrequenz (PF; min⁻¹) von allen 14 Patienten ($\bar{x}$) und der vier Patientengruppen mit unterschiedlicher Nierenfunktion vor und während der chronisch oralen Therapie mit 100 mg Atenolol täglich (3 und 24 Stunden nach Gabe).

Die in Tabelle 11 aufgeführten Mittelwerte wurden aus den Einzelwerten der Anhangstabellen XI (RR_s), XIII (RR_d) und XV (PF) errechnet.

Gruppe	1	2	3	4	$\bar{x}$	1	2	3	4	$\bar{x}$
Zeit										
d h										
8 0	137	140	153	144	144	90	90	85	94	90
1/2	130	140	137	143	137	87	90	79	92	87
1	130	140	140	141	138	88	90	85	88	88
2	130	140	148	140	138	83	90	83	90	87
3	128	135	139	140	136	87	90	78	88	86
4	130	140	149	139	140	90	90	78	92	88
6	132	145	153	141	143	87	90	90	96	91
12	137	145	145	147	144	94	95	88	91	94
24	135	140	155	150	145	94	95	85	98	93
36	142	160	155	152	152	90	105	88	100	96
48	143	160	157	158	155	97	165	90	100	98

Tabelle 12:

Mittelwerte der systolischen (RR_s) und diastolischen (RR_d) Blutdruckwerte (mm Hg) und der Pulsfrequenz ($PF; \text{min}^{-1}$) von allen 14 Patienten ($\bar{x}$) und der vier Patientengruppen unterschiedlicher Nierenfunktion vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach der letzten oralen Gabe von 100 mg Atenolol (Tag 8).

Die in Tabelle 12 aufgeführten Mittelwerte wurden aus den Einzelwerten der Anhangstabellen XI (RR_s), XIII (RR_d) und XV (PF) errechnet.

6.3. Blutdruck- und Pulsfrequenzverhalten nach intravenöser Gabe während Hämodialysebehandlung

Durchschnittliche systolische (RR_s) und diastolische (RR_d) Blutdruck- und Pulsfrequenzwerte (PF) vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach i.v. Injektion von 5 mg Atenolol unter 6-10 Stunden dauernder Hämodialysebehandlung von 4 Patienten sind in Tabelle 18 wiedergegeben. Ein Patient (X) wurde zweimal behandelt. Die Hämodialysebehandlung begann direkt im Anschluß an die Atenololinjektion. Einzelwerte der Tabelle 18 sind den Anhangstabellen XVI (RR_s), XVII (RR_d) und XVIII (PF) zu entnehmen.

Die durchschnittlichen Blutdruckausgangswerte der vier dialysepflichtigen Patienten betrugen 162/96 mm Hg. Die diastolischen Werte blieben bis 4 Stunden nach Injektion (95 mm Hg) nahezu unverändert, während systolisch bereits nach einer Stunde ein deutlicher durchschnittlicher Blutdruckabfall um 10 mm Hg zu beobachten war. 6 Stunden nach Atenololinjektion und gleichzeitiger Hämodialysebehandlung lagen der durchschnittliche systolische Blutdruck zweier Patienten 12 mm Hg, der diastolische Blutdruck 3.5 mm Hg unterhalb der Ausgangswerte. Ein diastolischer Abfall unter 90 mm Hg wurde bei keinem der Patienten beobachtet.

Die Pulsfrequenzwerte hatten nach 30 Minuten bereits ihren maximalen Abfall um 12/min auf durchschnittlich 62.4/min erreicht, der über den gesamten Zeitraum der Dialyse konstant blieb.

Ein Pulsfrequenzabfall unter 50/min konnte bei keinem der dialysepflichtigen Patienten registriert werden.

	RR_s (mm Hg)	RR_d (mm Hg)	PF (min^{-1})
Zeit			
h			
0.0	162	96	74.4
0.2	170	96.6	73.3
0.3			
0.5	158	94	62.4
0.7			
0.8			
1	152	94	62.4
2	152	94	62.4
3	147.5	95	63
4	147.5	95	63
6	145	90	62
8			
10	150	90	62

Tabelle 13:

Mittelwerte der systolischen (RR_s) und diastolischen (RR_d) Blutdruckwerte und der Pulsfrequenz (PF) von 4 dialysepflichtigen Patienten vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach i.v. Injektion der zu prüfenden Substanz. Die Hämodialysebehandlung erfolgte unmittelbar im Anschluß an die Injektion. Ein Patient wurde zweimal behandelt.

7. Verträglichkeit

Unerwünschte Wirkungen unter der Therapie, wie sie in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit von Witzgall et al. (71) als Schwindel, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, kalte Hände und Füße, Raynaudsymptomatik, inneres Frieren, Durchfälle, Übelkeit, Erbrechen und Schweißausbruch unter Propanolol- und Metoprololmedikation gefunden wurden, traten über den gesamten Untersuchungszeitraum nicht auf.

Ebensowenig konnten Bradykardien (Herzfrequenz < 50 /min), Bronchokonstriktion oder Manifestation einer Herzinsuffizienz, wie sie unter der Therapie mit Betablockern beschrieben wurden (Lydtin (36)), beobachtet werden. Bei Niereninsuffizienten wurden im Vergleich zu Nierengesunden nicht mehr Nebenwirkungen gesehen.

8. Dosierungsrichtlinien

Dennoch sollte aufgrund der beschriebenen Kumulation des Medikamentes bei niereninsuffizienten Patienten eine Dosisanpassung entsprechend dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung erfolgen. Dies erscheint zum einen notwendig, da es sich bei der Betablockerbehandlung der Hypertonie um eine Langzeittherapie handelt und es deshalb nicht abzusehen ist, ob nach Monaten oder Jahren aufgrund der Kumulation nicht doch mehr Nebenwirkungen auftreten, zum anderen erscheint eine Dosisreduktion auch aus Gründen der Kostenersparnis wünschenswert.

Nach Dettli (16) ist es unter Kenntnis der glomerulären Filtrationsrate und der Eliminationskonstanten (k') für Patienten unterschiedlicher Nierenfunktion möglich, die Tagesdosis zu berechnen (Gleichung 2):

$$D = D_N \times Q \quad (2)$$

D = individuelle Dosis eines Patienten mit einer GFR Cl'

D_N = Dosis eines Patienten mit normaler Nierenfunktion

$Q = \frac{k'}{k}$ = relative Eliminationskonstante (k) eines Patienten mit einer GFR Cl'

k = Eliminationskonstante der Prüfsubstanz bei Nierengesunden

Da bei Atenolol kein grundlegender Anstieg der Eliminationshalbwertszeit bis zu einer GFR von 30 ml/min (Plasmakreatinin < 2.5 mg/100 ml) zu beobachten war, sollte die normale tägliche Dosis bei dieser Nierenfunktion gegeben werden.

Da bei Patienten mit einer GFR < 30 ml/min sich die Eliminationshalbwertszeit von Atenolol deutlich verlängerte (von 5.9 ± 1.6 Stunden Nierengesunder auf 14.0 ± 4.7 Stunden bei mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion und 42.1 ± 31.6 Stunden bei prä-urämischen Patienten) sollte eine Dosisreduktion oder eine Verlängerung der Dosisintervalle erfolgen: bei Patienten mit einer GFR zwischen 10 und 30 ml/min (Plasmakreatinin 2.5 - 5 mg/100 ml) eine Dosisreduktion um die Hälfte und bei Patienten mit einer GFR

< 10 ml/min (Plasmakreatinin > 5 mg/100 ml) Reduktion um Dreiviertel der normalerweise verabreichten Dosis. Bei Patienten mit einer GFR zwischen 30 und 10 ml/min ist eine Verlängerung des Dosisintervalles durch Gabe der normalerweise verabreichten Dosis jeden zweiten, bei Patienten mit einer GFR < 10 ml/min jeden dritten Tag ebenso gut möglich. Jedoch schlagen wir die Dosisreduktion bei täglicher Gabe des Medikamentes vor, da bei einem Patienten, der täglich seine Arzneimittel nimmt, eine bessere Compliance gewährleistet ist als bei einem Patienten, der sie nur alle zwei, drei oder vier Tage einnimmt.

5 Patienten mit einer GFR von 30-10 ml/min erhielten 100 mg Atenolol einmal täglich für 4 Wochen und anschließend nach einem therapiefreien Intervall von 2 Wochen die vorgeschlagene reduzierte Dosierung von 50 mg Atenolol täglich. Mit durchschnittlich 152/88 mm Hg nach 1 Woche und 155/86 mm Hg nach 4 Wochen Therapie mit 100 mg Atenolol täglich unterschieden sich die Blutdruckwerte bei diesen Patienten nicht signifikant von den Werten nach Therapie mit 50 mg Atenolol täglich (158/85 mm Hg nach 1 Woche und 148/84 mm Hg nach 4 Wochen). Dasselbe traf zu für 5 präurämische Patienten (GFR < 10 ml/min), deren durchschnittliche Blutdruckwerte nach 1 und 4 Wochen Therapie mit 100 mg Atenolol täglich bei 150/98 mm Hg bzw. 145/94 mm Hg lagen und nach 1 und 4 Wochen Behandlung mit 25 mg Atenolol täglich bei 147/96 mm Hg bzw. 148/98 mm Hg lagen. Auch für die Pulsfrequenz in Ruhe ließen sich bei beiden Patientengruppen unter den genannten unterschiedlichen Dosierungen keine signifikanten Unterschiede sichern.

Bei einer kombinierten Behandlung von Atenolol, Calcium und Aluminiumhydroxid ist möglicherweise eine Verdopplung der Atenololdosis infolge stark reduzierter Bioverfügbarkeit zur Erhaltung des äquivalenten beta-blockierenden Effektes zu empfehlen.

IV DISKUSSION

1. Plasmakonzentrationsprofile

Plasmaspiegelmaxima Nierengesunder nach einmaliger Gabe von Atenolol wurden von den meisten Untersuchern bei nüchternen Patienten nach etwa 3 Stunden gefunden. Die Plasmaspiegel betrugen zu diesem Zeitpunkt etwa 0.6 $\mu\text{g/ml}$ nach Einnahme von 100 mg Atenolol oral (Brown et al. (9), Fitzgerald et al. (20), Mason et al. (38), Melander et al. (42), Wan et al. (69)). Lediglich Conway et al. (12) beobachteten durchschnittliche maximale Atenololplasmakonzentrationswerte von 0.9 $\mu\text{g/ml}$ nach einer oralen Atenololdosis von 100 mg. Die in dieser Untersuchung ermittelten maximalen Plasmakonzentrationen nach oraler Gabe von 100 mg Atenolol betrugen bei Nierengesunden 3 Stunden nach Einnahme durchschnittlich 597 ng/ml, was den in der Literatur angegebenen Werten entspricht. Zwischen den vier Gruppen mit unterschiedlicher Nierenfunktion zeigten sich 3 Stunden nach der ersten oralen Einnahme von Atenolol hinsichtlich der durchschnittlichen Plasmakonzentrationswerte keine signifikanten Unterschiede. Ebenso konnten von Sassard et al. (58) und Wan et al. (69) ähnliche Ergebnisse bei nierenfunktionseingeschränkten Patienten aufgezeigt werden. Die Zeit bis zum Erreichen der Atenololspiegelmaxima Nierengesunder betrug 2.53 Stunden. Auch hier waren bei Niereninsuffizienten keine abweichenden Werte zu finden (Brown et al. (9), Wan et al. (69), Mason et al. (38) : $t_{\text{max}} = 3$ Stunden; Conway et al. (12) : $t_{\text{max}} = 2$ Stunden; Fitzgerald et al. (20) : $t_{\text{max}} = 2-4$ Stunden). Die maximalen Plasmakonzentrationen Nierengesunder von Oxprenolol, Metoprolol, Propranolol und Pindolol werden nach 1-2 Stunden erreicht (Bengtsson et al. (6), Brunner et al. (10), Gugler et al. (22), Paterson et al. (50),

Shand et al. (61)). Melander et al. (42) fanden, daß sich die Zeit bis Erreichen höchster Atenolol-plasmaspiegel unter gleichzeitiger Nahrungsaufnahme auf 1.5 Stunden verkürzt und zu einem statistisch jedoch nicht signifikanten Abfall der Plasmaspiegelmaxima wohl aber zu signifikanten Unterschieden der Bio-verfügbarkeit von Atenolol führt.

Unter chronisch oraler Gabe von 100 mg Atenolol täglich über eine Woche unterschieden sich die höchsten Plasmakonzentrationen Nierengesunder nicht signifikant von denen nach der ersten oralen Dosis. Dies stimmt mit den von Brown et al. (9) gefundenen Werten bei Atenololdosen von 100 und 200 mg täglich, für eine Woche gegeben, überein. Brown et al. (9) fanden zwischen unterschiedlichen Atenololdosen und entsprechenden Plasmakonzentrationen eine lineare Korrelation. So betrugen maximale Plasmaspiegel nach einer 100 mg oralen Atenololdosis das Vierfache gegenüber einer 25 mg Dosis.

Mason et al. (38) beobachtete interindividuelle Schwankungen der Plasmaspiegel um das Vierfache zwischen einzelnen Patienten nach identischen Atenololdosen.

In dieser Untersuchung variierten die Plasmaspiegel 3 Stunden nach der ersten oralen Atenololdosis von 100 mg zwischen einzelnen Patienten um das Zwei- und Dreifache, unabhängig vom Grad der Nierenfunktion. In größeren Populationen wurden für Propanolol Schwankungen um das Zwanzigfache gefunden (Shand (60)).

Dies scheint eine Folge unterschiedlicher Enzymaktivitäten der Leber bei Personen mit unterschiedlichem Geschlecht, Alter oder Ernährungszustand zu sein. Für Atenolol sind diese interindividuellen Unterschiede geringer, da diese Substanz in einem nur sehr geringen Ausmaß metabolisiert wird (Reeves et al. (55), Reeves

et al. (56)). Eine Variation um das Fünffache wurde in dieser Untersuchung bei einem Patienten mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion gefunden und ist auf die zusätzlich verabreichte Aluminiumhydroxid- und Calciummedikation bei diesem Patienten zurückzuführen.

Nach einer Woche chronisch oraler Atenololtherapie waren die Plasmaspiegel innerhalb der vier verschiedenen Patientengruppen signifikant unterschiedlich : 24 Stunden nach der letzten Atenololgabe betrugen sie 510 ng/ml bei Nierengesunden und 1493 ng/ml bei präurämischen Patienten, also eine Erhöhung um etwa das Dreifache.

2. Enterale Resorption, Verteilung und Bioverfügbarkeit

Der Plasmakonzentrationsabfall von Atenolol nach intravenöser Gabe folgt einer biexponentiellen Funktion. Deshalb kann die Verteilung von Atenolol nach i.v. Gabe durch ein offenes zwei-Kompartimentmodell beschrieben werden.

Andererseits zeigen pharmakokinetische Messungen von Brown et al. (9), daß der Abfall von Plasmakonzentrationen einer triexponentiellen Gleichung folgt, entsprechend einem offenen drei Kompartimentmodell. Diese Diskrepanz hängt von verschiedenen experimentellen Gegebenheiten ab : Brown und Mitarbeiter sammelten Blutproben von fünf Minuten an, wohingegen in dieser Untersuchung die ersten Blutproben 15 Minuten nach Injektion abgenommen wurden. Daher wurde die erste Verteilungsphase mit einer sehr hohen Verteilungskonstanten, durch Brown auf 3.5 h^{-1} errechnet, nicht unter den hier beschriebenen Bedingungen beobachtet.

Nach intravenöser Verabreichung wird Atenolol schnell in den extravasalen Geweben verteilt. Die Halbwertszeit der α -Phase lag im Bereich von 0.6 bis 1.16 Stunden. Das Volumen des hypothetischen Zentralkompartimentes der Patienten mit normaler Nierenfunktion wurde auf durchschnittlich 1.12 l/kg Körpergewicht errechnet. Diese Ergebnisse gleichen denen von Mason et al. (38), übertreffen jedoch das Verteilungsvolumen, das von Brown et al. (9) errechnet wurde. Das periphere Verteilungsvolumen präurämischer Patienten ist signifikant reduziert verglichen mit dem von Nierengesunden. Pindolol zeigt ein ähnliches Verhalten (Oie und Levy (49)).

Da Atenolol zu nur einem geringen Anteil von der Leber metabolisiert wird und etwa 90 Prozent der Substanz nach intravenöser Gabe im Plasma zu finden sind, ist für die mit ca. 50 Prozent deutlich herabgesetzte Bioverfügbarkeit von Atenolol nach oraler Gabe eine nur unvollständige enterale Resorption die einzig mögliche Erklärung (McAinsh (40)).

Eine Bestimmung der Resorption durch direkten Vergleich der Plasmakurvenintegrale nach intravenöser ($AUC_{i.v.}$) und peroraler Gabe (AUC_{po}) war infolge der unterschiedlichen intravenösen (5 mg Atenolol) und peroralen Atenololdosis (100 mg) nicht möglich. Um sich annäherungsweise einen Überblick des Verhältnisses der i.v. und po ermittelten AUC bei gleichen Dosen zu verschaffen, könnte man $AUC_{i.v.}$ mit dem Faktor 20 multiplizieren : der Betrag der intravenös ermittelten Plasmakurvenintegrale ergäbe ein Vielfaches von denen nach peroraler Atenololverabreichung. Aus dieser Dysproportionalität der Plasmakurvenintegrale $AUC_{i.v.}$ und AUC_{po} ergäbe sich bereits ein Hinweis auf die Unvollständigkeit der enteralen Atenololresorption.

Die Ursache der nur geringen gastrointestinalen Resorption ist in der hydrophilen Eigenschaft von Atenolol zu suchen. Hydrophile Substanzen passieren Zellmembranen nur sehr schwierig und neigen deshalb zu einer nur geringen gastrointestinalen Resorption (Hogben et al. (24)).

Infolge der nur geringen Metabolisierungsrate von Atenolol bei Nierengesunden kann die Bioverfügbarkeit nach peroraler Gabe bei diesen Patienten aus Plasmaten sowie aus der im Urin ausgeschiedenen Substanzmenge errechnet werden. Die Werte der Bioverfügbarkeit aus Plasmaten wurden mit 46.5 ± 11.5 Prozent, die Werte aus Urinausscheidungsdaten mit 44.4 ± 11.2 Prozent ermittelt.

Die Bioverfügbarkeit nach oraler Atenololgabe scheint für präurämische Patienten mit 30.0 ± 11.4 Prozent reduziert, für Patienten mit einer GFR von 10-30 ml/min mit 65.0 ± 15.3 Prozent gegenüber Nierengesunden erhöht. Vergleicht man die Werte der Patientengruppen mit unterschiedlicher Nierenfunktion, so ist jedoch die Differenz statistisch nicht signifikant. Eine Abhängigkeit der Bioverfügbarkeit vom Grad der Nierenfunktion besteht nicht. Sassard et al. (58) fanden für Patienten mit einer durchschnittlichen GFR von 54 sowie 16 ml/min jeweils eine unseren Werten ähnliche Bioverfügbarkeit mit 40 Prozent. Der Patient mit der geringsten Bioverfügbarkeit von Atenolol in unserer Untersuchung (Patient Q : 15.5 %) erhielt Aluminiumhydroxid und Calcium als Begleittherapie.

Wan et al. (69) fanden bei einer 100 mg Atenololdosis prozentual eine geringere Bioverfügbarkeit als bei 25 oder 50 mg Dosen, während Mason et al. (38) zwischen den genannten Dosen keine signifikanten Unterschiede der Bioverfügbarkeit finden konnten; die kumulative Urin-

ausscheidung bis zu 48 Stunden wurde nach 25, 50 und 100 mg oraler Atenololdosis auf jeweils 50 Prozent errechnet. Nach oralen Atenololdosen von 200, 300 oder 600 mg entsprach die Bioverfügbarkeit der Substanz denen nach einer 100 mg Dosis (Amery et al. (2), Fitzgerald et al. (20)). Eine mögliche Erklärung der von Wan et al. gefundenen niedrigeren Werten nach 100 mg Atenolol (36.6 %) gegenüber 50 mg (40.7 %) und 25 mg (48 %) Dosen sind Unterschiede in der galenischen Zubereitung.

Der Einfluß einer Nahrungsaufnahme auf die Atenolol-bioverfügbarkeit, untersucht durch Melander et al. (42), ergab einen signifikanten Abfall der Plasmakurvenintegrale, die durchschnittliche Minderung der Bioverfügbarkeit von Atenolol nach Nahrungsaufnahme betrug 20 Prozent.

3. Elimination

Im Gegensatz zu anderen häufig verwendeten Beta-blockern wie Propranolol, Metoprolol oder Oxprenolol wird Atenolol fast ausschließlich über die Niere ausgeschieden (Brown et al. (9), Conway et al. (12), Zech et al. (72)). Während lipophile Betablocker wie Propranolol, Metoprolol oder Oxprenolol nur zu einem geringen Prozentsatz nach oraler Gabe die systemische Zirkulation unverändert erreichen, da diese Substanzen über den Pfortaderkreislauf zunächst die Leber erreichen und dort metabolisiert werden (Just und Krebs (28)), hat eine Metabolisierung in der Leber für hydrophile Betablocker wie Atenolol nur geringe Bedeutung. Etwa 5 Prozent von Atenolol werden nach intravenöser Gabe nonrenal eliminiert und erscheinen als nichtpolare Metaboliten im Stuhl und Urin.

Diese Ergebnisse wurden bei intravenöser wie auch oraler Atenololgabe in gleichem Ausmaß für Mensch und Ratte gefunden (Reeves et al. (55), Reeves et al. (56)). Im Urin wird ein nichtkonjugierter hydroxylierter Metabolit gefunden, in Mengen von 2-3 Prozent nach oraler Gabe und von 5-8 Prozent nach intravenöser Injektion von Atenolol (Reeves et al. (56)). Da dieser Metabolit im Blut in nur geringer Menge erscheint und nur geringe betablockierende Aktivität besitzt (etwa ein Zehntel des unveränderten Atenolols), ist ausschließlich Atenolol selbst für die beobachtete pharmakologische Aktivität verantwortlich. Etwa zwei Prozent der im Urin gefundenen Atenololdosis wurde als glukuronidiertes Derivat identifiziert (Reeves et al. (55)). Diese zwei Atenololstoffwechselwege wurden beschrieben, scheinen aber aufgrund ihres minimalen Ausmaßes keine Relevanz hinsichtlich pharmakokinetischer und pharmakologischer Eigenschaften der Substanz zu besitzen.

Sassard et al. (58) berichten erstmalig über ein lineares statistisch signifikantes Verhältnis zwischen Inulin-clearance und Eliminationskonstante von Atenolol ($r = 0.708$; $p < 0.001$).

Ähnliche Ergebnisse wurden von Wan et al. (69) beschrieben, die eine Verlängerung der Atenololhalbwertszeit auf durchschnittlich 10,1 und 28 Stunden bei Patienten mit einer GFR von durchschnittlich 42 und 15 ml/min fanden. Die aus den Plasmatdaten und Urindaten übereinstimmend gefundenen Eliminationskonstanten und Eliminationshalbwertszeiten unserer Studie zeigen, daß fortgeschrittene Niereninsuffizienz zu einer reduzierten Elimination und damit zu einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit von Atenolol führt. Unter chronisch oraler Behandlung mit 100 mg Atenolol täglich war eine Verlängerung der Atenololhalbwertszeit

von 9.9 Stunden bei Patienten mit einer GFR zwischen 90 und 30 ml/min, von 23.1 Stunden bei Patienten mit einer GFR zwischen 30 und 10 ml/min, und von 36.8 Stunden bei präurämischen Patienten mit einer $GFR < 10$ ml/min zu beobachten. Die Eliminationshalbwertszeit von Nierengesunden in unserer Studie ist etwa um 40 Prozent länger, als sie von Brown et al. (9), McAinsh et al. (40) und Sassard et al. (58) für die orale Einzelgabe von Atenolol gefunden wurde, während sie der von Conway et al. (12) gefundenen Eliminationshalbwertszeit nach einzelner oraler Gabe gleicht. Bisher nicht beschriebene Werte der Eliminationshalbwertszeit von 42.1 Stunden bei präurämischen Patienten nach einer 5 mg intravenösen Atenololinjektion wurden von uns errechnet. Die entsprechenden Werte Nierengesunder und von Patienten mit leicht und mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion nach i.v. Gabe lagen bei 5.9, 12 und 14 Stunden.

Die metabolische Clearance von Atenolol unterscheidet sich nicht bei Patienten mit renaler Funktionseinschränkung und mit normaler Nierenfunktion. Die Eliminationskonstante, die totale und renale Clearance von Atenolol zeigen eine Korrelation mit der GFR. Die Regressionslinien der renalen Clearance und der GFR nach oraler Verabreichung gehen durch den Ursprung. Die Korrelation zwischen GFR und renaler Clearance ($r = 0.91$) und GFR und totaler Clearance ($r = 0.88$) ist sehr eng, verglichen mit den bisher veröffentlichten Koeffizienten der Korrelation durch Sassard et al. (58) und Zech et al. (72). Möglicherweise ist diese engere Beziehung durch die Untersuchung von Patienten mit einer $GFR < 10$ ml/min zu erklären. Die durchschnittliche totale Clearance Nieren-

gesunder von Atenolol lag mit 160 ml/min über der durchschnittlichen glomerulären Filtrationsrate von ca. 120 ml/min, wobei die Ergebnisse verschiedener Untersucher zwischen 97.3 und 176.3 ml/min schwanken (Brown et al. (9), Fitzgerald et al. (20), Mason et al. (38)). Zusätzlich zur glomerulären Filtration wird Atenolol möglicherweise tubulär sezerniert.

Entsprechend der sehr niedrigen Metabolisierungsrate liegen die Werte der renalen Clearance von Nierengesunden nahezu im gleichen Bereich wie die Totalclearance um 95 - 168.3 ml/min (Brown et al. (9), Mason et al. (38), Wan et al. (69)). Der in dieser Untersuchung ermittelte Wert für die renale Clearance betrug 143 ml/min. In Übereinstimmung mit Sassard et al. (58) findet sich mit Minderung der Nierenfunktion ein signifikanter Abfall der totalen Clearance, die bei präurämischen Patienten 23 ± 13 ml/min gegenüber 150 ± 45 ml/min Nierengesunder betrug. Ebenfalls erfolgte ein entsprechender Abfall der renalen Clearance (9 ± 4 ml/min bei einer GFR < 10 ml/min gegenüber 143 ± 37 ml/min von Nierengesunden).

Die nichtrenale Atenololclearance (Plasmaclearance i.v. minus renale Clearance po) unterscheidet sich in einem weiten Bereich zwischen den untersuchten Patienten. Sie betrug 19 ± 19 ml/min bei normaler, 28 ± 13 ml/min bei mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion. So existiert für niereninsuffiziente Patienten keine "kompensatorische" metabolische Elimination von Atenolol durch die Leber, wie sie für Guanethidin (Rahn (53)) und Guanfacin (Kirch et al. (29)) beschrieben wird.

Die Elimination von Atenolol, angezeigt durch renale Clearance und Eliminationskonstante, errechnet aus den Plasmadaten, zeigt sich in solcher Übereinstimmung mit vergleichbaren Werten, errechnet aus den Urindaten, daß die Urindaten ein vernünftiges Maß der Bioverfügbarkeit der Substanz darstellen. So wurde die Urinrecovery von Atenolol nach intravenöser Gabe im Bereich von 90 Prozent, nach oraler Gabe im Bereich von etwa 50 Prozent gefunden. Nur 12.2 Prozent der verabreichten Dosis wurden wieder im Urin bis 24 Stunden bei präurämischen Patienten gefunden ($GFR < 10 \text{ ml/min}$), während etwa 50 Prozent der entsprechende Wert für Nierengesunde betrug.

Lipophile Betablocker wie Propanolol oder Metoprolol, die vorwiegend metabolisiert werden, sollten, wenn sie Patienten mit Niereninsuffizienz gegeben werden, theoretisch nicht kumulieren. Dennoch finden sich bei Patienten mit Niereninsuffizienz selbst bei lipophilen Betablockern höhere Plasmaspiegel im Vergleich zu Nierengesunden. Sie sind als Ausdruck einer Leberfunktionseinschränkung bei bestehender Niereninsuffizienz zu werten (Lowenthal et al. (34), Ohnhaus et al. (48)). Für Atenolol gibt es bis jetzt hinsichtlich seiner Elimination bei gestörter Leberfunktion noch keine Untersuchungen, aber im Gegensatz zu Propanolol dürften keine möglichen pathophysiologischen Mechanismen vorhanden sein, die zu einer Kumulation oder Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit bei Lebererkrankung führen könnten. Dies sollte jedoch experimentell belegt werden. Ebenfalls dürften infolge der nur geringen Proteinbindung von 3 Prozent (Barber et al. (4)) Erkrankungen, die mit einer Hypo- oder Hyperproteinämie verbunden sind, für das Eliminationsverhalten von Atenolol kaum von Bedeutung

sein, was im Gegensatz jedoch dazu für Propanolol der Fall ist (Piafsky et al. (51)).

4. Antihypertensiver Effekt

Eine Blutdrucksenkung durch Betablocker ist gleich ausgeprägt im Liegen und Stehen (Muscholl und Rahn (44)), so ist die Gefahr einer orthostatischen Reaktion im Vergleich zu anderen Antihypertensiva kaum vorhanden. Durch Erniedrigung der Herzfrequenz und der myokardialen Kontraktilität kommt es zu einem Abfall des Herzminutenvolumens von etwa 20 Prozent. Bei einer anfänglich alphareflexvermittelten peripheren Widerstandserhöhung kommt es jedoch nach Gabe von Beta-rezeptorenblockern nach vier Stunden Latenz auch zu einem diastolisch relevanten Blutdruckabfall (Tarazi und Dustan (68)).

Eine Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdruckes nach Atenololgabe, wie sie von Muscholl und Rahn (44) als in Einzelfällen möglich beschrieben wird, war in der vorliegenden Untersuchung nicht nachweisbar. Der maximale systolische Blutdruckabfall aller 14 Patienten war im Durchschnitt in der ersten Stunde nach intravenöser Atenololinjektion nachweisbar, der maximale diastolische Blutdruckabfall in der zweiten bis vierten Stunde zu beobachten. Nur sechs von elf Patienten mit einem diastolischen Ausgangswert von 100 und 110 mm Hg hatten bei intravenöser, und nur vier Patienten nach peroraler Atenololgabe einen Abfall unter 90 mm Hg diastolisch. Myers et al. (46) und Amery et al. (2) beobachteten einen Blutdruckabfall unter 90 mm Hg diastolisch bei Hypertonikern ebenfalls nur sehr selten.

24 Stunden nach intravenöser Atenololinjektion wie nach letzter Gabe von 100 mg Atenolol peroral lagen die systolischen Werte der vier Patientengruppen unter ihren Ausgangswerten. Über einen systolischen Blutdruckabfall nach 45 Minuten und einen diastolischen Blutdruckabfall nach 4 Stunden bei intravenöser und oraler Atenololgabe wurde von Tarazi und Dustan (68) berichtet, wobei die Blutdrucksenkung für 24 Stunden konstant blieb. Der trotz absinkender Plasmakonzentrationsspiegel bis 24 Stunden nach Verabreichung von Atenolol anhaltende antihypertensive Effekt und die deutlich anhaltende Pulsfrequenzsenkung ist auf eine pharmakologische Halbwertszeit von Atenolol von etwa 18 Stunden zurückzuführen, über die McAlinsh (40) nach einer 100 mg Atenololtagesgabe berichtet. Schon McDevitt und Shand (41) nahmen an, daß die Wirkung eines Betablockers länger andauert, als aufgrund der kinetischen Halbwertszeit der Substanz anzunehmen wäre.

Nach intravenöser sowie chronisch oraler Therapie unterschieden sich Blutdruck- und Pulsfrequenzverhalten unter Atenololtherapie deutlich : Der Pulsfrequenzabfall trat schneller ein und war länger vorhanden. Dieser Befund stimmt mit den von Fitzgerald et al. (20) berichteten Resultaten überein. Korrelationen zwischen den Plasmaspiegeln und der Pharmakodynamik von Atenolol wurden von Brown et al. (9) (Abb. 12), Fitzgerald et al. (20), Marlin et al. (37), Conway et al. (12) und Amery et al. (1) für die Hemmung der belastungsinduzierten Tachycardie nachgewiesen. Abbildung 13 zeigt unter chronisch oraler Atenololgabe von 200 mg täglich eine Hemmung der belastungsinduzierten Tachykardie von 24 Prozent (Brown et al. (9)).

Aufgrund der verlängerten Eliminationshalbwertzeiten und der Kumulation von Atenolol bei zunehmender Nierenfunktionseinschränkung sollte eine entsprechende Verstärkung des antihypertensiven Effektes zu erwarten sein. Jedoch konnten bei dieser Untersuchung zwischen den Patientengruppen mit unterschiedlicher Nierenfunktion weder im systolisch-diastolischen Blutdruckverhalten noch in der Pulsfrequenz signifikante Unterschiede gefunden werden. Dies entspricht den Ergebnissen von Myers et al. (46) und Amery et al. (2), die fanden, daß die größte antihypertensive Wirkung von Atenolol mit einer Dosis von 75-100 mg erreicht wird und eine weitere Blutdrucksenkung mit steigenden Dosen kaum nachweisbar ist.

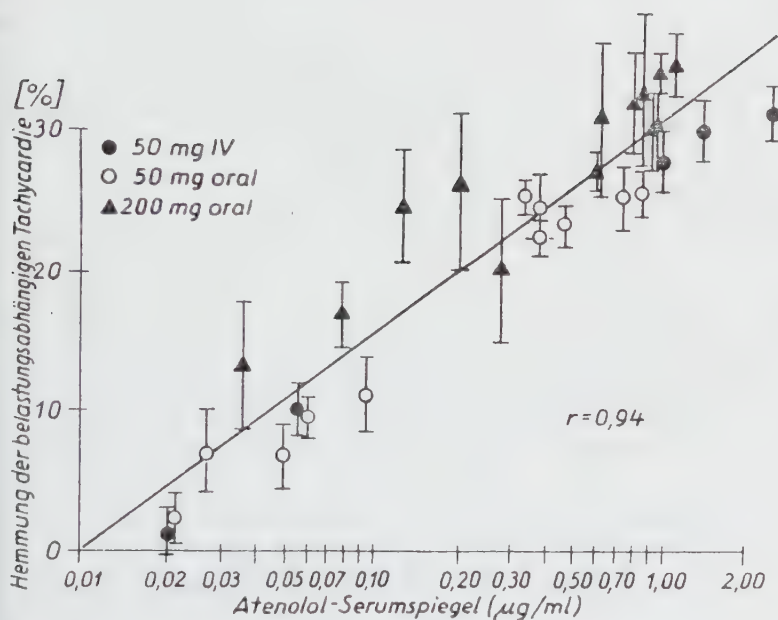


Abbildung 11:

Lineare Beziehung zwischen dem Logarithmus der Plasmaspiegel und der Hemmung der belastungsinduzierten Tachykardie nach peroraler Atenololdosis von 50 und 200 mg und nach intravenöser Dosis von 50 mg Atenolol (nach Brown et al., 1976).

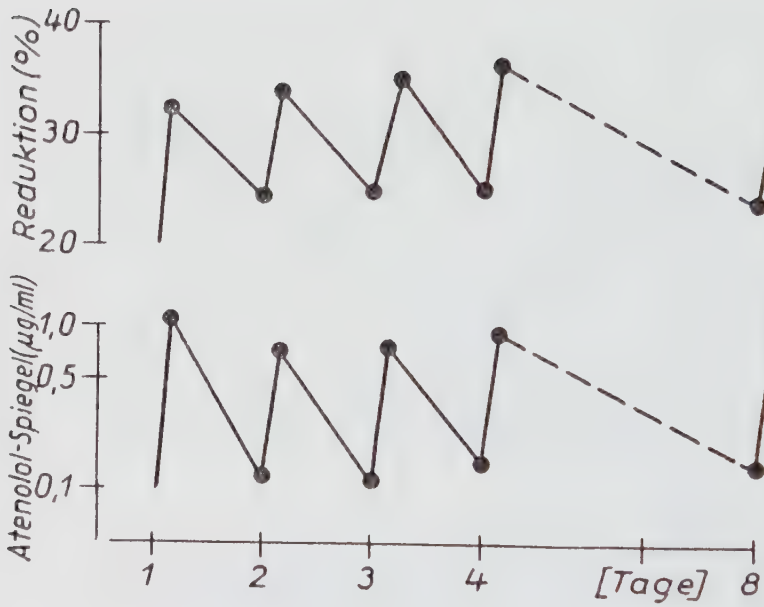


Abbildung 12:

Hemmung der belastungsinduzierten Tachykardie um durchschnittlich etwa 24 Prozent unter achttägiger peroraler Atenololgabe von 1 x 200 mg (nach Brown et al., 1976).

5. Wirkung der Hämodialysebehandlung auf das kinetische Verhalten

Ein hoher Prozentsatz aller dialysepflichtigen Patienten ist wegen einer renalen Hypertonie behandlungsbedürftig. Solchen Patienten werden häufig Betablocker verabreicht.

Bei einer vier bis zehn Stunden andauernden Hämodialysebehandlung wurde aus dem Abfall der Atenololplasma Spiegel eine durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit von 4,3 Stunden errechnet. Dieser Wert ist sogar geringer als die Halbwertszeit von Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate >90 ml/min. Das relativ niedrige durchschnittliche Verteilungsvolumen von Dialysepatienten spricht für eine geringe Proteinbindung von Atenolol (Welling und Craig (70)).

Nach Niedermayer et al. (47) beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Atenolol für dialysepflichtige Patienten im Verlauf einer chronisch intermittierenden Hämodialysebehandlung (4-6 Stunden dauernde Hämodialyse jeden zweiten oder dritten Tag) zwei bis drei Tage. Dabei wird Atenolol in den dialysefreien Intervallen nur zu einem minimalen Prozentsatz aus dem Plasma eliminiert, während unter der Hämodialyse selbst eine Extraktion von Atenolol von etwa 10 Prozent stattfindet (Rosseel et al. (57) (Abb. 13)).

6. Wechselwirkung mit anderen Substanzen

Bei einzelnen Patienten wurde in dieser Studie Acetylsalicylsäure, Bromhexin, Metoclopramid, Aluminiumhydroxid und Calcium gegeben (Tab. 5). Für Acetylsalicylsäure, Allopurinol, Metoclopramid und Bromhexin ergab sich weder ein Hinweis auf eine Beeinflussung

des pharmakokinetischen Verhaltens noch eine Minderung der betablockierenden Aktivität von Atenolol.

Ein präurämischer Patient (Q) erhielt Aluminiumhydroxid und Calcium zusätzlich zu Atenolol. Indikation war die Behandlung und Prophylaxe einer renalen Osteopathie.

Dieser Patient wies die niedrigste Bioverfügbarkeit (15.5 % gegenüber $\bar{x}$ 30 % seiner Gruppe) auf, Unterschiede in der betablockierenden Aktivität unter dieser Therapie konnten nicht beobachtet werden. Lundborg und Regardh (35) fanden unter Atenolol und Aluminiumhydroxid eine Reduktion der Bioverfügbarkeit von durchschnittlich 33 Prozent. Gabe von Atenolol und Calcium führt zu einer Reduktion der Plasmaspiegelmaxima von über 50 Prozent gegenüber Atenolol als Monotherapie (Kirch et al. (30)). Die Ursache könnte in einer Komplexbildung von Atenolol und Calcium im Darm lumen liegen, die die enterale Resorption von Atenolol vermindert.

Eine Kombinationstherapie von Atenolol und Furosemid, die beide bei Niereninsuffizienz gegeben werden, um eine weitere Blutdrucksenkung und Stimulierung der Nierenrestfunktion zu erzielen, ergibt keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen diesen Substanzen (Kirch et al. (30)). Kirch et al. (30) fanden unter chronischer Therapie mit Atenolol und Aluminiumhydroxid ebenfalls eine Reduktion der Atenololplasmaspiegelmaxima um ca. 30 Prozent und keine Reduktion in der betablockierenden Aktivität von Atenolol : Gabe von Atenolol als Monotherapie verursachte keine größere Hemmung der belastungsinduzierten Tachykardie als eine Kombinationstherapie mit Atenolol und Aluminiumhydroxid.

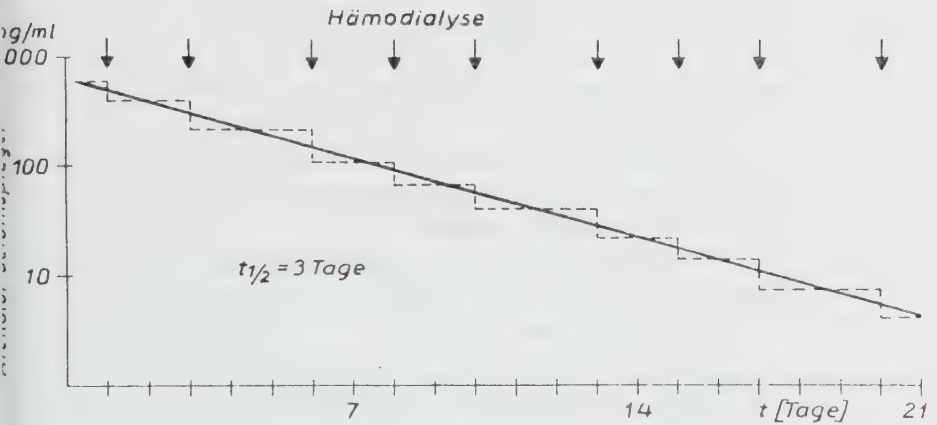


Abbildung 13:

Elimination von Atenolol bei Patienten mit chronisch intermittierender Hämodialysebehandlung nach Gabe einer einzigen peroralen Dosis (nach Seiler et al., 1977).

7. Therapeutische Konsequenz

Die verabreichte Dosis eines Medikaments richtet sich in erster Linie nach den erwünschten und nicht-erwünschten Wirkungen des angewendeten Medikamentes. Pharmakokinetische Daten eignen sich, Unterschiede in der beobachteten Wirkung zu erklären, sollten aber nicht selbst für die Dosierung maßgebend sein. Bei der Therapie mit Betablockern müssen die Kontraindikationen dieser Gruppe von Medikamenten wie zum Beispiel Herzinsuffizienz und Bronchialasthma berücksichtigt werden. Da Betablocker in normalerweise verabreichten Dosen relativ geringe Nebenwirkungen verursachen, bestimmen im allgemeinen nicht die unerwünschten Wirkungen dieser Substanzen die zu verabreichende Dosis.

Atenolol bewirkt eine Reduktion der belastungsinduzierten Tachykardie und des Blutdruckes bis zu 24 Stunden nach oraler Gabe von 100 mg der Substanz (Brown et al. (9), Fitzgerald et al. (20), Conolly et al. (11)). So können bei arterieller Hypertonie und koronarer Herzerkrankung und bei nicht eingeschränkter Nierenfunktion 100 mg Atenolol einmal täglich am Morgen gegeben werden. Für die Behandlung von Herzrhythmusstörungen existieren bisher keine ausreichenden klinischen Untersuchungen, die belegen, ob Atenolol ein- oder zweimal täglich gegeben werden sollte. Bei solchen Patienten sollte die Dosierung sich ausschließlich nach dem erwünschten Effekt richten. Die Dosierung von Medikamenten bei Niereninsuffizienz-bedingter Kumulation kann geschehen durch Verlängerung des Dosierungsintervalles oder durch eine Dosisreduktion. Da Atenolol bei einer großen Anzahl von Patienten einmal täglich verabreicht wird, sollte eine Reduktion der täglichen Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vorzuziehen sein, da die Gabe eines Medikamentes

einmal täglich eine bessere Compliance gewährleistet als die Verabreichung der Substanz jeden zweiten, dritten oder vierten Tag.

Die Berechnung der täglichen Atenololdosis bei Niereninsuffizienz nach Dettli (16) führt zu folgenden Richtlinien : bis zu einer GFR von 30 ml/min (Plasmakreatinin < 2.5 mg/100 ml) appliziert man die normale tägliche Atenololdosis von in der Regel 100 mg. Infolge deutlicher Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit bei einer GFR < 30 ml/min ist bei diesen Patienten eine Dosisreduktion oder eine Verlängerung des Dosisintervalles zu empfehlen : bei einer GFR zwischen 10 und 30 ml/min (Plasmakreatinin 2.5 - 5 mg/100 ml) eine Dosisreduktion um die Hälfte und bei einer GFR < 10 ml/min (Plasmakreatinin $>$ als 5 mg/100 ml) eine Reduktion um ein Dreiviertel der normalerweise verabreichten Dosis (Tab. 14). Durch Messung von Blutdruck und Pulsfrequenz unter dieser reduzierten Dosierung konnten wir bei Niereninsuffizienten nachweisen, daß der Effekt von Atenolol unter angepasster Dosierung dem unter normaler Dosis entspricht.

Bei Patienten mit einer GFR zwischen 10 und 30 ml/min ist eine Verlängerung des Dosisintervalles durch Gabe der normalerweise verabreichten Dosis jeden zweiten, bei Patienten mit einer GFR < 10 ml/min jeden vierten Tag ebenso gut möglich.

In der Praxis wird der Grad einer Minderung der Nierenfunktion vorwiegend über die Bestimmung des Plasmakreatininspiegels im Serum erfaßt werden. Infolge enger Beziehung des Glomerulusfiltrates zum Plasmakreatinin (Höffler (23)) ist die Ermittlung der Nierenfunktion anhand des Plasmakreatinins ein brauchbares Vorgehen. Für Patienten unter chronisch intermittierender Hämö-

dialysebehandlung wurden von Seiler et al. (59) Dosierungsrichtlinien für Atenolol vorgeschlagen, die eine Gabe von 50 mg Atenolol oral am Ende jeder Hämodialysebehandlung vorsehen (Tab. 14).

Bei Kombinationstherapie von Atenolol und Calcium wird die Verdoppelung der Atenololdosis notwendig sein, um einen äquipotenten betablockierenden Effekt der Therapie sicherzustellen (Kirch et al. (30)).

GFR (ml/min)	Kreatinin (mg/100 ml)	Atenolol	
		mg/kg KG/Tag	Tagesdosis
30 - 150	< 2.5	1.2 - 1.4	100 mg
10 - 30	2.5 - 5.0	0.6 - 0.7	50 mg
< 10	> 5.0	0.3 - 0.4	25 mg
Dialyse	> 10.0	0.25 - 1.0	50 mg nach jeder Dia- lyse

Tabelle 14:

Dosierungsrichtlinien für Atenolol unter Berücksichtigung der Nierenfunktion, ausgehend von einer normalen Tagesdosis von 100 mg der Substanz.

V ZUSAMMENFASSUNG

Die Pharmakokinetik von Atenolol wurde nach einmaliger intravenöser und chronisch oraler Applikation bei 20 Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion und mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) zwischen 5 und 113 ml/min untersucht. Bei weiteren 5 dialysepflichtigen Patienten wurde Atenolol intravenös zu Beginn einer Hämodialysebehandlung verabreicht. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit nahm von 5.9 Stunden bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ($GFR > 90$ ml/min) bis auf 42.1 Stunden bei präurämischen Patienten ($GFR < 10$ ml/min) nach einmaliger intravenöser Gabe zu. Die Eliminationshalbwertszeit nach chronisch oraler Gabe von Atenolol stieg mit zunehmender Nierenfunktionseinschränkung analog den Werten nach einmaliger intravenöser Gabe des Medikamentes. Die Wiederauffindungsrate von Atenolol im Urin betrug bei Nierengesunden 75 Prozent und bei präurämischen Patienten 20 Prozent nach intravenöser Gabe, nach oraler Gabe 44.4 Prozent bzw. 12.2 Prozent. Nach chronisch oraler Gabe von 100 mg Atenolol täglich stiegen die Plasmaspiegelmaxima von 540 ng/ml bei Patienten mit normaler Nierenfunktion auf 1493 ng/ml bei präurämischen Patienten an. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit nach täglicher Gabe von 1 x 100 mg Atenolol oral betrug für alle Patientengruppen etwa 50 Prozent. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit während einer einzigen Hämodialysebehandlung betrug 4.3 Stunden. Eine Abhängigkeit des Blutdruck- und Pulsfrequenzverhaltens unter Atenololtherapie vom Grad der Nierenfunktion wurde nicht festgestellt.

Aus den gewonnenen pharmakokinetischen Daten ergeben sich nach Dettli (16) folgende Dosierungsrichtlinien für Atenolol : Bei Patienten mit einer GFR bis zu 30 ml/min (Plasmakreatinin < 2.5 mg/100 ml) sollte die normale Tagesdosis von Atenolol gegeben werden. Bei Patienten mit einer GFR zwischen 30 und 10 ml/min (Plasmakreatinin 2.5 - 5 mg/100 ml) ist eine Dosisreduktion um die Hälfte, bei Patienten mit einer GFR < 10 ml/min (Plasmakreatinin > 5 mg/100 ml) um drei Viertel der normalerweise verabreichten Dosis empfehlenswert.

VI VERZEICHNIS DER ANHANGSTABELLEN

- Tabelle I: Plasmakonzentrationen von Atenolol bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ($\text{GFR} > 90 \text{ ml/min}$)
- Tabelle II: Plasmakonzentrationen von Atenolol bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{GFR } 90 - 30 \text{ ml/min}$)
- Tabelle III: Plasmakonzentrationen von Atenolol bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{GFR } 10 - 30 \text{ ml/min}$)
- Tabelle IV: Plasmakonzentrationen von Atenolol bei präurämischen Patienten ($\text{GFR} < 10 \text{ ml/min}$)
- Tabelle V: Plasmakonzentrationen von Atenolol bei dialysepflichtigen Patienten
- Tabelle VI: Urinausscheidung von Atenolol bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ($\text{GFR} > 90 \text{ ml/min}$)
- Tabelle VII: Urinausscheidung von Atenolol bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{GFR } 90 - 30 \text{ ml/min}$)
- Tabelle VIII: Urinausscheidung von Atenolol bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{GFR } 30 - 10 \text{ ml/min}$)

- Tabelle IX: Urinausscheidung von Atenolol bei präurämischen Patienten ($GFR < 10$ ml/min)
- Tabelle X: Systolische Blutdruckwerte vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach i.v. Injektion von 5 mg Atenolol, Mittelwerte und Standardabweichung der vier verschiedenen Gruppen
- Tabelle XI: Systolische Blutdruckwerte vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach peroraler Gabe von 100 mg Atenolol täglich, Mittelwerte und Standardabweichung der vier verschiedenen Gruppen
- Tabelle XII: Diastolische Blutdruckwerte vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach i.v. Injektion von 5 mg Atenolol, Mittelwerte und Standardabweichung der vier verschiedenen Gruppen
- Tabelle XIII: Diastolische Blutdruckwerte vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach peroraler Gabe von 100 mg Atenolol täglich, Mittelwerte und Standardabweichung der vier verschiedenen Gruppen
- Tabelle XIV: Pulsfrequenzwerte vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach i.v. Injektion von 5 mg Atenolol, Mittelwerte und Standardabweichung der vier verschiedenen Gruppen

- Tabelle XV: Pulsfrequenzwerte vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach peroraler Gabe von 100 mg Atenolol täglich, Mittelwerte und Standardabweichung der vier verschiedenen Gruppen
- Tabelle XVI: Systolische Blutdruckwerte vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach i.v. Injektion von 5 mg Atenolol von 5 Patienten während einer Hämodialysebehandlung, Mittelwerte und Standardabweichung
- Tabelle XVII: Diastolische Blutdruckwerte vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach i.v. Injektion von 5 mg Atenolol von 5 Patienten während einer Hämodialysebehandlung, Mittelwerte und Standardabweichung
- Tabelle XVIII: Pulsfrequenzwerte vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach i.v. Injektion von 5 mg Atenolol von 5 Patienten während einer Hämodialysebehandlung, Mittelwerte und Standardabweichung

Probe	Zeit ¹⁾		A	B	C	D	E	F	G	$\bar{x}$ ²⁾	SD
	d	h									
0	1	0.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1		0.25	109	134.4	122.9	177	150.8	348	189	175.9	81.
2		0.5	61	153.6	72.3	230	140.4	140	151	135.5	56.
3		1	62	86.5	52.9	89	98.7	90	94	81.9	17.
4		2	53	61.9	32.8	54	85.7	30	49	52.3	6.
5		3	38	52.3	31.4	41	59.9	26	43	41.7	11.
6		4		41	27.0	37	37.8	28	34	34.1	5.
7		6	23	25.9	16.6	22	31.5	15	35	23.6	7.
8		12	0	13.6	6.5	13	14.3	13	15	10.8	5.
9	2	0	0	6.5	0	0	0	0	0	0.9	2.
10		3	348.9	876.1	399.6	458.4	543.8	458.4	239.3	474.9	201.
11	3	0	34.9	115.0	53.9	58.1	66.6	65.3	59.9	64.8	24.
12		3	304.2	68.094	74.4	426.3	907.9	190.5	185.4	452.8	278.
13	4	0	36.3	152.4	39.9	35.9	90.7	62.2	74.4	70.3	41.
14		3	499.3	959.7	631.4	241.7	769.5	404.8	438.1	563.5	242.
15	5	0	60.8	90.5	34.5	45.2	61.4	116.5	70.6	68.5	27.
16		3	366.4	755.3	306.2	250.7	899.9	460	287.2	482.8	234.
17	6	0	61.8	103.7	27.2	39.1	122.6	125.7	40.1	74.3	42.
18		3	307.8	883.9	291.8	599.6	563.5	398.7	514.5	508.5	189.
19	7	0	45.3	105.8	13.2	36.8	85.9	83.1	52.1	60.3	32.
20		3	736.21	1069.7	460.7	518.2	700	514.6	268.1	609.6	255.
21	8	0	82.7	97.2		82.5	110	98.1	48.1	86.4	21.
22		0.5	86.3	501.6	48.1	92.7	187.9	199	137.8	178.9	152.
23		1	89.9	984.6	248.3	392.7	720.9	350.3	322.6	444.2	305.
24		2	294	881.0	288.6	368.7	946.1	391.1	296.1	495.2	289.
25		3	236.5	700.6	292.2	317.8	848.5	248.8	311.2	422.2	246.
26		4	290.4	492.6	289.1	303.5	600.7	245.7	407.1	367	138.
27		6	303.5	481.7	140	285.0	337.4	233.7	383	309.2	111.
28		12	145.7	307.9	70.9	165.5	172.1	218	287.1	195.3	82.
29		24	67.9	123.3	25.3	60.4	67.5	51	65.4	65.9	29.
30		36	52.1	68.3	14.6	29.6	37.8	38.6	24.1	40.7	17.
31		48	9.6	33.0	0	8.9	9.5	41	0	14.2	16.

Tabelle I:

Plasmakonzentrationen von Atenolol in ng/ml bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (GFR > 90 ml/min).

1) Tag der Studie (d) - Zeit in Stunden (h) nach Applikation.

0.0 = Vorwert

2) $\bar{x}$ = Mittelwert, SD = Standardabweichung. Probe 6 des Patienten A und Probe 21 des Patienten C konnten nicht bestimmt werden, sie sind im Mittelwert nicht inbegriffen.

A-G = Kennzeichnung der einzelnen Patienten (Tabelle 5).

Probe	Zeit ¹⁾		H	I	K	L	$\bar{x}$ ²⁾	SD
	d	h						
0	1	0.0	0	0	0	0	0	0
1		0.25	190.2	290.3	134.4	406.7	162.3	119.7
2		0.5	144.6	159.9	86.7	379.4	115.7	128.4
3		1	78.8	111.5	74.2	308.8	76.5	111.5
4		2	61.9	82.8	60.6	283.5	61.3	108
5		3	71.7	58.7	52.3	253.5	62	96.6
6		4	48.3	42.8	45.1	208.9	46.7	81.8
7		6	31.6	37.6	34.9	128.7	33	47.1
8		12	24.2	13.4	29.3	110.1	26.8	44.4
9	2	0	11.1	0	16.3		13.7	8.3
10		3	886	804.6	382.3		634.2	270.4
11	3	0	103	64.4	59.9	1364.8	81.5	23.7
12		3	806.3	104	470.7	1364.8	638.5	535.5
13	4	0	125.6	166.6	111	455.4	118.3	162.2
14		3	1376.7	1051.1	395.1	1040.1	885.9	411.2
15	5	0	140.9	152.2	92.6	389.5	116.8	133
16		3	680.5	541.3	539.8	1501.3	610.2	461.8
17	6	0	105.1	172.0	119.3	455	112.2	164
18		3	1090.8	641.5	498.3	1466	794.6	440.7
19	7	0	100.3	165.4	96.1	350	98.2	119
20		3	790.4		891.8	1798.2	841.1	554.9
21	8	0	107.8		136.3	306.7	122.1	107.6
22		0.5	226.3	260	366	264.6	296.2	60.3
23		1	911	395	984.4	339.6	947.7	337.2
24		2	1539.0	628.2	737.8	1040.2	1338.4	407.6
25		3	754.1	875.8	639.5	1390.4	696.8	331.3
26		4	662.7	768.8	473.0	1481.2	567.9	440.5
27		6	617.3	565.9	422.8	1345.3	520.1	413.3
28		12	200.2	269.1	252.9	853.8	226.6	307.9
29		24	126.9	76.2	129.6	465.7	128.3	179.1
30		36	39.3	27.2	49.3	226.4	44.3	94.3
31		48	28.4		25.1	194.2	26.8	83.7

Tabelle II: Plasmakonzentrationen von Atenolol in ng/ml bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 30-90 ml/min).

1) Tag der Studie (d) - Zeit in Stunden (h) nach Applikation.
0.0 = Vorwert

2) $\bar{x}$ = Mittelwert, SD = Standardabweichung. Die Werte der Patienten I und L sind im Mittelwert nicht inbegriffen.

H-L = Kennzeichnung der einzelnen Patienten (Tabelle 5)

Probe	Zeit ¹⁾		M	N	O	P	$\bar{x}$ ²⁾	SD
	d	h						
0	1	0.0	0	0	0	0	0	0
1		0.25	171.2	256.9	190.4	223.6	210.5	37.7
2		0.5	116	133.8	107.4	123.9	120.2	11.3
3		1		110.1	74.6	80.3	88.3	19.1
4		2	66.9	56.7	74.2	57.1	63.7	8.4
5		3	59.1	55	66	46.2	56.6	8.3
6		4	57	50.2	46.6	47.6	50.3	4.7
7		6	55.8	45.6	43.1	36.8	45.3	7.9
8		12	39.1	23.2	29.7	38.5	32.6	7.6
9	2	0	29.3	13.6	19.4	11	18.3	8.1
10		3	449.1	218.2	357.4	749.1	443.5	224.8
11	3	0	98.2	144	221.1	437.9	225.3	150.5
12		3	551.8	467.1	731.5	2060.0	952.6	746.5
13	4	0	136.8	252.2	266.9	480.7	284.2	173.4
14		3	909.4	615.9	639.1	1846.7	1002.7	578.2
15	5	0	471.9	267.7	332.2	437.6	377.4	94.2
16		3	935.3	421.6	77.2	2140.6	1067.4	746.9
17	6	0	479.4	316.4	486.6	470.3	438.2	81.5
18		3	917.1	533	1205.3	1765.6	1105.3	519.3
19	7	0	475.5	245.4	463.4	460	411.1	110.7
20		3	743.2	676.1	1189.2	688.9	999.4	245.0
21	8	0	404.2	220.5	736.7	1011.1	593.1	304.1
22		0.5	537.6	169.3	915.2	1375.0	749.3	447.3
23		1	657.7	306.6	1035.2	1582.8	895.6	453.7
24		2	1181.6	475.9	1307.9	1974.0	1234.8	694.7
25		3	1228.7	429.8	1003.4	1858.4	1130.1	511.6
26		4	861.9	657.5	1127.3	1259.9	976.7	233.4
27		6	896.8	568.7	1040.4	1404.3	977.6	299.3
28		12	510.4	531.3	812.2	1006.5	715.1	206.2
29		24	360.9	485.9	613.6	396.9	464.3	203.7
30		36	211.1	363.7	455.6	260.6	322.8	94.4
31		48	188.8	240.1	295.1	165.9	222.5	115.4

Tabelle III: Plasmakonzentrationen von Atenolol in ng/ml bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 10-30 ml/min)

1) Tag der Studie (d) - Zeit in Stunden (h) nach Applikation
0.0 = Vorwert

2) $\bar{x}$ = Mittelwert, SD = Standardabweichung. Probe 3 des Patienten M konnte nicht bestimmt werden, sie ist im Mittelwert nicht inbegriffen.

M-P = Kennzeichnung der einzelnen Patienten (Tabelle 5)

Probe	Zeit ¹⁾		Q	R	S	T	U	$\bar{x}$ ²⁾	SD
	d	h							
0	1	0.0	0	0	0	0	0	0	0
1		0.25	248.4	164.4	185.8	122.7	182.4	180.7	45.4
2		0.5	249.3	146.1	132.7	117.9	149.9	159.2	51.9
3		1	171.9	161.6	88.4	103.7	148.5	134.8	36.8
4		2	160.2	131.3	76.7	89.5	104.0	112.3	35.2
5		3	141.0	119	66.7	70	95.1	98.4	31.9
6		4	122.6	113.6	76.3	66.7	70.4	89.9	26.1
7		6	107.9	75.9	73.4	43.8	68.7	73.9	22.9
8		12	94.6	66.8	58.9	32.4	62.6	63	22.2
9	2	0	92.6	39.6	65.0		50.1	65.73	23
10		3	1634.8	258.3	371.9	451	717.8	686.8	556.3
11	3	0	524.8	213.8	472.3	334	603.3	429.6	155.5
12		3	1399.6	822.3	849.4	847.5	979.7	979.7	242.7
13	4	0	709.3	369.4	571.8	423	621.5	539.0	140.6
14		3	1125.7	666.1	1682.0	1004.7	1075.1	1110.7	400.1
15	5	0	711.4	264.4	879.0	670.9	874.1	679.9	250.5
16		3	1544	552.3	1232.1	1109.4	1001.9	1087.9	361.8
17	6	0	1665.9	269.6	798.2	534.8	870.3	827.7	525
18		3	1353.9	1115.2	1422	887.8	1104.2	1176.6	214.5
19	7	0	1077.6	478.4	1184.4	620.9	974.1	867.1	303.4
20		3	1169.2	1080.7	1566.7	1174.0	1639.5	1326	256.9
21	8	0	1139.2	483.6	1300.6	600.7	1305.5	965.9	480.6
22		0.5	966.2	451.2	1496.1	928.9	1206.9	1009.9	385.9
23		1	1683.0	412.1	1647.3	1121.9	1193.4	1211.5	511.2
24		2	1960.7	565.5	2072	983.3	1186.5	1353.6	646.3
25		3	1818.1	634.1	1984.2	907.3	1415.6	1351.9	577.5
26		4	1513.3	595.5	2346.9	884.5	1472	1362.4	906.3
27		6	1273.3	528.6	2155.4	791.1	1459.7	1241.6	631.5
28	12		1143.5	452.3	2254.3	665.0	1451.1	1193.2	711.1
29	24		882.1	438.5	2242.8	500	1134.5	1039.6	730.4
30	36		810	203.7	1572.5	382	783.2	750.3	527.7
31	48		700	114.1	1468.4	262.3	445.2	598.0	477.2
32				49			306.5	178.2	182.1
33				43.2			249.5	146.4	145.9

Tabelle IV: Plasmakonzentrationen von Atenolol in ng/ml bei Patienten mit präterminaler Nierenfunktion (GFR < 10 ml/min)

1) Tag der Studie (d) - Zeit in Stunden (h) nach Applikation
0.0 = Vorwert

2) $\bar{x}$ = Mittelwert, SD = Standardabweichung. Probe 9 des Patienten T konnte nicht bestimmt werden, sie ist im Mittelwert nicht inbegriffen.

Q-U = Kennzeichnung der einzelnen Patienten (Tabelle 5)

Zeit ¹⁾	V	W	X1	X2	Y	$\bar{x}$ ²⁾	SD
h							
0.0	0	0	0	0	0	0	0
0.2					127		
0.3					157.3		
0.5	99	113.1	49.3	44.5	65.4	74.26	30.4
0.7					40.8		
0.8					20		
1	68	65.2	42.5	39.5	43.1	51.66	13.7
2	30.5	58.9	41.4	21.3	20.0	34.42	16.2
3	22.9	51.2	39.8	12.5		31.6	17.2
4	16.4	25.3	25.4	13.1		20.05	6.3
6	12.6	29.9	21.5	15.5		19.86	7.6
8		27					
10		22.8					

Tabelle V:

Plasmakonzentrationen von Atenolol in ng/ml bei dialysepflichtigen Patienten.

1) Zeit (h) in Stunden nach i.v. Gabe von 5 mg Atenolol.

0.0 = Vorwert. Die Dialyse begann unmittelbar nach der Applikation.

2) $\bar{x}$ = Mittelwert, SD = Standardabweichung. Die Proben der dialysepflichtigen Patienten konnten nicht immer in gleichen Zeitintervallen entnommen werden.

V-Y = Kennzeichnung der einzelnen Patienten.

Patient		A	B	C	D	E	F	G	$\bar{x}^2)$	SD
Probe	Zeit ¹⁾	(mg/ml)								
0	0-4	2.44	1.79	1.18	1.63	0.61	1.75	2.63	1.72	0.9
1	4-8	0.62	1.15	1.32	1.90	0.47	0.94	0.84	1.03	0.5
2	8-12	0.43	0.38	0.54	0.61	0.45	0.95	0.51	0.55	0.2
3	12-24	0.37	0.56	0.02	0.46	0.66	0.41	0.30	0.4	0.2
4	0-6	9	19.47	13.26		28.69			17.61	8.5
5	6-24	6.5	41.62	15.88		19.01			20.75	14.9
6	24-48		6.63	3.88		6.15			5.55	1.5

Tabelle VI:

Urinausscheidung von Atenolol bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (GFR > 90 ml/min)

1) Zeitintervall in Stunden nach i.v. Applikation (Probe 0-3) und letzter po Gabe (Probe 4-6)

2) $\bar{x}$ = Mittelwert, SD = Standardabweichung. Probe 6 des Patienten A, Probe 4,5 und 6 des Patienten D und Probe 4,5 und 6 der Patienten F und G konnten nicht bestimmt werden, sie sind im Mittelwert nicht inbegriffen.

Patient		H	I	K	L	$\bar{x}$ ²⁾	SD
Probe	Zeit ¹⁾			(mg/ml)			
0	0-4	0.47	0.75	1.15	0.21	0.81	0.3
1	4-8	1.12	0.85	0.93	2.42	1.03	0.7
2	8-12	0.01	0.25	0.51	0.36	0.26	0.2
3	12-24	2.01	0.19	0.49	1.69	1.25	0.9
4	0-6	17.98	8.54	12.36		15.17	4.8
5	6-24	30.17	14.77	27.83	20.62	2.9	7.0
6	24-48	8.41	2.05	7.68		8.05	3.5

Tabelle VII:

Urinausscheidung von Atenolol bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 30-90 ml/min).

1) Zeitintervall in Stunden nach i.v. Applikation (Probe 0-3) und letzter po Gabe (Probe 4-6)

2) $\bar{x}$ = Mittelwert, SD = Standardabweichung. Probe 4 und 6 des Patienten K konnten nicht bestimmt werden, sie sind im Mittelwert nicht inbegriffen.

Patient		M	N	O	P	$\bar{x}$ ²⁾	SD
Probe	Zeit ¹⁾	(mg/ml)					
0	0-4	0.47	0.45	2.02	2.46	1.41	1.0
1	4-8	0.29	0.39	1.21	0.52	0.6	0.4
2	8-12	0.20	0.16	0.14	0.29	0.2	0.1
3	12-24	0.18	0.65		0.12	0.32	0.3
4	0-6	2.5	4.07	6.21	10.89	5.92	3.6
5	6-24	11.21	8.6	31.77	52.77	26.09	20.6
6	24-48	6.84	4.54	18.14	21.66	12.8	8.4

Tabelle VIII:

Urinausscheidung von Atenolol bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 10-30 ml/min)

1) Zeitintervall in Stunden nach i.v. Applikation (Probe 0-3) und letzter po Gabe (Probe 4-6)

2) $\bar{x}$ = Mittelwert, SD = Standardabweichung. Probe 3 des Patienten O konnte nicht bestimmt werden, sie ist im Mittelwert nicht inbegriffen.

Patient	Q	R	S	T	U	$\bar{x}^{2)}$	SD	
Probe	Zeit ¹⁾	(mg/ml)						
0	0-4	0.10	0.26	0.42	0.39	0.11	0.26	0.2
1	4-8	0.14	0.21	0.62	0.22	0.16	0.27	0.2
2	8-12	0.26	0.27	0.23	0.07	0.08	0.18	0.1
3	12-24	0.28	0.15		0.76	0.30	0.37	0.3
4	0-6	4.60	1.9	8.93	4.52	2.13	4.42	2.8
5	6-24	10.87	5.03	27.73	9.95	9.20	12.56	8.8
6	24-48	9.84	2.19	25.50	10.39	5.89	10.76	8.9

Tabelle IX:

Urinausscheidung von Atenolol bei präurämischen Patienten
(GFR < 10 ml/min)

1) Zeitintervall in Stunden nach i.v. Applikation (Probe 0-3)
und letzter po Gabe (Probe 4-6)

2) $\bar{x}$ = Mittelwert, SD = Standardabweichung. Probe 3 des
Patienten S konnte nicht bestimmt werden, sie ist im Mittel-
wert nicht inbegriffen

Patient Zeit ¹⁾ Tag h	B	C	E	$\bar{x}$ ²⁾	SD	H	K	$\bar{x}$ ²⁾	SD	M	N	O	P	$\bar{x}$ ²⁾	SD	Q	R	S	T	U	$\bar{x}$ ²⁾	SD
1 0.0	150	160	140	150	10	160	150	155	7.1	150	170	200	150	168	23.6	140	170	145	200	150	150	24.6
0.25	135	160	140	145	13.2	160	130	145	21.2	140	170	190	140	160	24.5	140	170	140	190	140	146	23.0
0.5	135	150	130	138	10.4	150	130	140	14.1	130	170	180	140	155	23.8	135	165	130	180	140	150	21.5
1 135	140	130	135	135	5.0	150	120	135	21.2	130	160	180	140	153	22.2	135	160	130	170	135	149	17.8
2 130	150	130	137	137	11.5	150	130	140	14.1	140	160	190	120	153	29.9	140	160	125	170	130	145	19.4
3 130	140	130	133	133	5.8	150	130	140	14.1	140	160	200	140	160	28.3	130	160	125	170	130	143	20.5
4 130	140	125	132	132	7.6	150	130	140	14.1	140	155	170	140	151	14.4	130	155	125	160	130	140	16.2
6 120	140	125	128	128	10.4	150	130	140	14.1	140	160	170	130	150	18.3	140	160	130	160	135	145	14.1
12 140	140	130	137	137	5.8	150	150	150	0	150	170	210	115	161	39.7	145	160	140	180	140	153	15.4
24 120	160	130	137	137	12.6	170	170	170	0	160	170	190	130	163	25.0	140	165	150	190	130	151	23.5

Tabelle X: Systolische Blutdruckwerte von 14 Patienten in mm Hg nach i.v. Gabe von 5 mg Atenolol

1) Tag der Studie - Zeit in Stunden (h) nach Applikation. 0.0 = Vorwert

2) $\bar{x}$ = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Patient	B	C	E	$\bar{x}$	SD	H	K	$\bar{x}$	SD	M	N	O	P	$\bar{x}$	SD	Q	R	S	T	U	$\bar{x}$	SD	
Zeit ¹⁾																							
Tag	1.																						
2	0	120	160	130	137	26.8	170	170	170	0	160	170	190	130	163	25.0	140	165	130	190	130	151	26.1
3	3	135	150	125	137	11.6	150	140	145	7.1	150	160	180	130	155	20.8	135	160	130	170	130	145	18.7
	0	120	150	135	135	15.0	150	150	150	0	150	160	180	130	155	20.8	140	160	130	170	135	147	17.2
	3	135	150	130	138	10.4	130	150	140	14.1	130	160	180	120	148	27.5	144	155	125	170	130	144	16.5
4	0	125	150	130	135	13.2	150	160	155	7.1	150	160	150	130	148	12.6	135	165	130	160	140	146	16.2
5	3	125	150	120	132	16.1	140	150	145	7.1	130	160	160	110	140	24.5	130	155	125	150	130	138	13.5
	0	130	160	130	140	17.3	150	140	145	7.1	160	160	180	130	158	20.6	140	160	130	170	135	147	17.2
	3	110	150	125	128	20.2	140	140	140	0	140	155	190	120	151	29.5	140	155	130	170	130	145	17.3
6	0	130	160	135	142	16.1	150	165	157	10.6	150	160	170	130	153	17.1	130	165	140	160	130	145	16.6
7	3	130	150	125	135	13.2	140	150	145	7.1	140	155	160	120	144	18.0	130	160	130	150	130	140	14.1
	0	130	150	130	137	11.5	140	150	145	7.1	150	160	140	130	145	12.9	140	165	130	170	135	148	18.2
	3	125	150	120	132	16.1	140	150	145	7.1	140	160	150	120	143	17.1	135	165	125	150	130	141	16.4
8	0	125	150	135	137	12.6	140	140	144	0	160	160	160	130	153	15.0	140	160	130	160	130	144	15.2
0.5	1	120	140	130	130	10.0	140	140	140	0	140	160	130	125	134	15.5	140	160	125	160	130	143	16.4
	2	125	140	125	130	8.7	140	140	140	0	140	160	140	120	140	16.3	140	160	125	150	130	141	14.3
	3	120	140	125	128	10.4	140	130	135	7.1	140	155	140	120	139	14.4	135	155	125	150	130	140	11.7
4	3	125	140	125	130	8.7	140	140	140	0	140	155	180	120	149	25.3	130	155	130	150	130	139	12.4
	6	115	150	130	130	17.6	140	150	145	7.1	150	160	180	120	153	25.0	130	160	130	150	130	141	13.4
	12	130	150	130	137	11.5	140	150	145	7.1	160	160	150	110	145	23.8	140	165	130	160	140	147	14.8
9	24	120	150	135	135	15.0	150	130	140	14.1	160	170	160	130	155	17.3	140	160	140	170	140	150	14.1
	36	140	150	135	142	7.6	160	160	160	0	140	170	170	140	155	17.3	140	165	140	170	145	152	14.7
	48	140	150	140	143	5.8	160	160	160	0	150	170	170	140	157	15.0	140	170	150	180	150	158	16.4

Tabelle XI: Systolische Blutdruckwerte von 14 Patienten in mm Hg nach oraler Gabe von 100 mg Atenolol tgl.

1) Tag der Studie - Zeit in Stunden (h) nach der ersten Applikation des Tages bzw. nach der letzten po Gabe.

2) $\bar{x}$ = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Patient Zeit ¹⁾	B	C	E	$\bar{x}$ ²⁾	SD	H	K	$\bar{x}$ ²⁾	SD	M	N	O	P	$\bar{x}$ ²⁾	SD	Q	R	S	T	U	$\bar{x}$ ²⁾	SD	
Tag	h																						
1	0.0	100	90	100	97	5.8	110	100	105	7.1	90	90	100	110	98	9.6	100	110	110	100	100	102	5.5
	0.25	90	80	100	90	3.0	110	80	95	21.2	90	90	100	100	95	5.8	100	100	100	100	90	98	4.5
	0.5	90	80	90	87	5.8	100	80	90	14.1	90	80	100	100	93	9.8	100	90	90	100	90	95	5.5
	1	90	90	90	90	3.0	90	90	90	0	90	80	100	90	90	8.2	100	90	90	110	90	96	8.9
	2	80	70	90	80	10	90	80	85	7.1	90	70	100	90	88	12.6	90	80	80	90	80	86	5.5
	3	90	70	90	84	11.5	90	95	92	3.5	90	80	100	90	90	8.2	90	80	80	80	80	84	4.5
	4	80	70	85	78	7.6	90	95	92	3.5	90	70	100	95	89	13.1	90	70	70	70	80	82	8.4
	6	80	75	80	78	2.9	100	100	100	0	90	80	90	95	89	13.1	90	80	80	90	90	88	5.5
	12	90	100	90	94	5.8	90	110	100	14.1	90	80	100	90	90	8.2	100	90	90	90	100	94	5.5
	24	80	100	90	90	3.0	110	110	110	0	90	80	110	90	93	12.6	105	90	90	100	90	97	7.1

Tabelle XII: Diastolische Blutdruckwerte von 14 Patienten in mm Hg nach i.v.Gabe von 5 mg Atenolol

1) Tag der Studie - Zeit in Stunden (h) nach Applikation. 0.0 = Vorwert

2) $\bar{x}$ = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Patient	B	C	E	$\bar{x}$ ²⁾	SD	H	K	$\bar{x}$ ²⁾	SD	M	N	O	P	$\bar{x}$ ²⁾	SD	Q	R	S	T	U	$\bar{x}$ ²⁾	SD
Zeit ¹⁾																						
Tag	h																					
2	0	80	100	90	90	10	110	110	0	90	80	110	90	93	12.6	100	105	50	100	90	97	6.7
	3	90	90	100	94	5.8	100	100	0	90	80	100	80	83	9.6	90	100	80	90	90	90	7.1
	3	0	90	90	100	97	5.8	110	110	0	100	90	80	90	8.2	90	100	90	110	100	98	8.4
	3	0	90	90	87	5.8	90	100	95	7.1	90	80	85	83	4.8	90	100	80	100	90	92	8.4
	4	0	95	90	90	92	2.9	100	90	95	7.1	90	100	90	8.2	100	100	80	100	100	96	8.9
5	3	95	100	90	92	7.6	100	90	95	7.1	90	90	90	90	0	100	90	80	90	90	90	7.1
	0	100	90	90	94	5.8	100	100	0	0	90	90	80	88	5.0	190	100	80	100	100	94	8.9
	3	90	100	90	94	5.8	100	100	0	100	80	80	80	85	10.0	90	100	70	90	100	90	12.2
	0	90	100	100	97	5.8	100	100	0	100	80	90	80	88	9.6	90	100	90	100	100	96	5.5
	3	0	90	90	90	0	90	100	95	7.1	90	80	90	85	5.8	90	90	80	100	90	90	7.1
7	0	90	90	100	94	5.8	90	90	0	90	90	90	70	85	10.0	100	100	90	90	100	96	5.5
	3	85	90	90	88	2.9	90	90	0	90	80	90	80	85	5.8	100	100	90	90	100	96	5.5
	0	90	90	90	80	0	90	90	0	90	80	80	90	85	5.8	100	100	80	90	100	96	5.5
	0.5	80	90	90	87	5.8	90	90	0	90	80	80	90	85	13.1	100	90	90	90	100	94	8.9
	1	85	90	90	88	2.9	90	90	0	100	80	80	80	85	5.0	90	90	80	90	90	88	4.5
8	2	80	80	90	83	5.8	90	90	0	90	70	90	80	85	9.6	90	90	90	90	90	90	0
	3	90	80	90	87	5.8	90	90	0	80	70	80	78	78	5.0	90	90	80	90	90	83	4.5
	4	90	90	90	90	0	90	90	0	80	80	70	80	78	5.0	90	100	90	90	90	92	4.5
	6	80	90	90	87	5.8	90	90	0	90	80	100	90	88	8.2	100	100	90	90	100	96	5.5
	12	90	100	94	5.8	90	100	95	7.1	90	80	90	90	88	5.0	100	100	90	90	100	98	4.5
9	24	80	100	100	94	11.5	90	100	95	7.1	100	80	80	85	5.0	100	100	100	100	100	100	0
	36	90	90	90	90	0	100	110	105	7.1	100	80	80	88	9.6	100	100	100	100	100	100	0
	48	90	100	100	97	5.8	100	110	105	7.1	100	80	80	90	11.5	100	100	100	100	100	100	0

Tabelle XIII: Diastolische Blutdruckwerte von 14 Patienten in mm Hg nach oraler Gabe von 100 mg Atenolol tgl.
 1) Tag der Studie - Zeit in Stunden (h) nach der ersten Applikation des Tages bzw. nach der letzten po Gabe.
 2) $\bar{x}$ = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Patient Zeit ¹⁾	B	C	E	$\bar{x}$	SD	H	K	$\bar{x}$	SD	M	N	O	P	$\bar{x}$	SD	Q	R	S	T	U	$\bar{x}$	SD
Tag	h																					
1	0.0	96	68	68	77	16.2	80	64	72	11.3	100	84	84	80	87	8.9	84	84	76	84	82	3.6
	0.25	84	68	60	71	10.7	76	64	70	1.4	84	80	76	84	81	7.1	84	80	72	80	79	4.4
	0.5	84	60	60	68	13.9	64	60	62	2.8	80	76	72	76	76	3.3	80	76	68	80	76	4.9
	1	80	56	56	64	13.9	60	56	58	2.8	80	72	72	68	73	5.0	76	76	68	76	74	4.0
	2	84	60	64	69	12.9	60	64	62	2.8	72	68	76	76	73	3.8	76	72	68	72	70	4.6
	3	84	64	60	69	12.9	64	60	62	2.8	72	64	72	80	72	6.5	72	80	68	76	72	6.3
	4	80	60	60	68	11.5	60	64	62	2.8	76	64	68	60	67	6.8	65	80	64	60	71	8.7
	6	80	60	64	69	10.6	60	68	64	5.7	72	64	74	60	65	5.0	80	76	72	60	74	8.3
	12	65	64	56	65	10.1	60	60	60	0	76	72	72	76	74	2.3	76	72	76	68	75	5.9
	24	72	60	64	65	6.1	64	52	56	8.5	84	80	64	68	74	12.0	80	80	72	68	76	5.7

Tabelle XIV: Pulsfrequenzwerte von 14 Patienten in Minuten⁻¹ nach i.v. Gabe von 5 mg Atenolol

1) Tag der Studie - Zeit in Stunden (h) nach Applikation. 0.0 = Vorwert

2) $\bar{x}$ = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Patient	B	C	E	$\bar{x}$	SD	H	K	$\bar{x}$	SD	M	N	O	P	$\bar{x}$	SD	Q	R	S	T	U	$\bar{x}$	SD
Zeit ¹⁾																						
Tag	h																					
2	0	72	60	64	65	6.1	64	52	56	8.5	84	80	64	68	74	9.5	80	72	68	80	76	5.7
3	3	80	60	60	67	11.5	60	60	60	0	72	64	68	64	69	3.8	76	64	60	76	70	7.8
4	0	76	64	68	69	6.1	60	64	62	2.8	72	64	72	56	67	8.9	76	68	60	76	71	7.2
5	0	76	60	64	68	10.6	64	60	62	2.8	72	64	68	52	64	8.6	72	60	60	72	67	6.6
6	3	58	64	64	67	8.3	60	60	62	0	72	64	72	56	69	8.9	76	64	64	80	73	8.2
7	0	72	60	64	65	6.1	64	60	62	2.8	76	72	76	60	71	7.7	76	60	52	76	68	11.3
8	0	76	64	60	67	8.3	60	60	60	0	76	60	60	60	65	7.6	72	68	60	76	72	8.0
9	0	76	60	60	65	9.2	60	60	60	2.8	72	68	64	56	65	6.8	72	60	64	72	66	8.8
10	3	76	60	60	65	9.2	60	60	60	5.7	72	68	76	60	66	6.9	72	60	60	72	72	5.9
11	3	76	72	60	69	8.3	60	56	58	2.8	76	64	72	56	67	6.8	76	68	56	72	70	8.3
12	0	72	64	60	65	6.1	56	60	58	2.8	68	64	76	64	68	5.7	76	64	52	76	68	10.2
13	0.5	72	64	64	67	4.6	52	60	56	5.7	72	64	68	64	67	3.8	76	64	64	80	70	10.0
14	1	68	68	60	65	4.6	56	64	60	5.7	64	60	68	60	63	3.8	72	60	56	76	68	10.2
15	2	68	64	60	64	4.0	52	64	58	8.5	68	64	72	60	66	5.2	72	60	56	62	66	7.8
16	3	68	60	64	64	4.0	56	76	66	14.1	72	64	64	60	65	5.0	72	60	52	62	67	9.5
17	4	76	60	64	67	8.3	52	60	56	5.7	76	68	76	60	70	7.7	72	60	48	72	65	10.7
18	6	76	60	68	68	8.0	52	60	62	14.1	76	68	72	60	69	7.7	76	60	52	72	66	10.0
19	12	80	60	64	68	10.6	56	72	64	11.3	68	68	60	60	64	4.6	76	60	56	76	70	8.8
20	24	68	64	64	65	2.3	60	72	66	8.5	72	68	64	84	72	8.6	80	68	56	80	73	10.7
21	36	72	68	68	69	2.3	64	76	70	8.5	68	76	68	56	67	8.2	84	76	60	80	75	9.5
22	48	76	68	68	71	4.6	72	72	72	0	84	80	72	60	74	10.6	84	76	68	84	80	7.2
23																						5.7

Tabelle XV: Pulsfrequenzwerte von 14 Patienten in Minuten⁻¹ nach oraler Gabe von 100 mg Atenolol tgl.

- 1) Tag der Studie - Zeit in Stunden (h) nach der ersten Applikation des Tages bzw. nach der letzten po Gabe.
- 2) $\bar{x}$ = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Patient Zeit ¹⁾ h	V	W	X1	X2	Y	$\bar{x}$ ²⁾	SD
0.0	170	150	170	160	160	162	8.4
0.2					170		
0.3					170		
0.5	170	140	170	170	150	160	1.5
0.7					140		
0.8					150		
1	160	150	150	150	150	152	4.5
2	160	140	150	160	150	152	8.4
3	150	130	160	150		147.5	12.6
4	160	140	150	150		150	8.2
6	150	140	160	150		150	8.2
8		140					
10		150					

Tabelle XVI:

Systolische Blutdruckwerte der dialysepflichtigen
Patienten nach i.v. Gabe von 5 mg Atenolol (in mm Hg)

1) Zeit (h) in Stunden nach i.v. Gabe von 5 mg Atenolol.

0.0 = Vorwert

2) $\bar{x}$ = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Patient Zeit ¹⁾	V	W	X1	X2	Y	$\bar{x}$ ²⁾	SD
h							
0.0	90	100	100	90	100	96	5.5
0.2					100		
0.3					90		
0.5	90	90	100	100	90	94	5.5
0.7					90		
0.8					90		
1	90	90	100	100	90	94	5.5
2	90	100	100	100	90	94	5.5
3	90	90	100	100		95	5.8
4	90	100	100	90		95	5.8
6	90	90	100	90		92.5	5.0
8		90					
10		90					

Tabelle XVII:

Diastolische Blutdruckwerte der dialysepflichtigen
Patienten nach i.v. Gabe von 5 mg Atenolol (in mm Hg)

1) Zeit (h) in Stunden nach i.v. Gabe von 5 mg Atenolol
0.0 = Vorwert

2) $\bar{x}$ = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Patient Zeit ¹⁾ h	V	W	X1	X2	Y	$\bar{x}$ ²⁾	SD
0.0	76	72	72	72	80	74.4	3.6
0.2					76		
0.3					68		
0.5	60	60	64	60	68	62.4	3.6
0.7					64		
0.8					68		
1	60	64	64	60	64	62.4	2.2
2	60	64	64	64	60	62.4	2.2
3	60	64	64	60		62	2.3
4	64	64	64	64		64	0
6	60	60	64	64		62	2.3
8		64					
10		64					

Tabelle XVIII:

Pulsfrequenzwerte der dialysepflichtigen Patienten nach
i.v. Gabe von 5 mg Atenolol (in Minuten⁻¹)

1) Zeit (h) in Stunden nach i.v. Gabe von 5 mg Atenolol
0.0 = Vorwert

2) $\bar{x}$ = Mittelwert, SD = Standardabweichung

1. Abendroth, R.R., Husmann, W., Stephan, K., Schley, G., Hübner, H.: Wirkung des β -Sympatholytikums Atenolol auf die Arrhythmie, speziell das Kammerflimmern und die Flimmerschwelle des Herzens beim akuten experimentellen Herzverschuß.
Z. Kardiologie, 66, 341-350 (1977)
2. Amery, A., de Plaen, J.F., McAinsh, J., Reybrouck, T.: Relationship between the blood level of atenolol and its pharmacological effect.
Clin. Pharm. and Ther. 21, 691-699 (1977)
3. Amery, A., Billiet, L., Fagard, R.: Betareceptors and renin release.
N. Engl. J. Med. 290, 284 (1974)
4. Barber, H.E., Hawksworth, H.M., Kitterington, N.R., Petersen, J., Petrie, J.C., Swann, J.M.: Protein binding of atenolol and propranolol to human serum albumin and in human plasma.
Brit. J. of Clin. Pharm. 6 (5), 446-447 (1978)
5. Barrett, A.M., Carter, J., Fitzgerald, J.D., Hull, R., Le Comt, D.: A new type of cardioselective adrenoreceptive blocking drug.
Brit. J. Pharmacol., 48, 340 (1973)

6. Bergsson, C., Johnson, J., Regardh, N.C.J.: Plasma levels and effect of metoprolol on blood and heart rate in hypertensive patients after an acute dose and between two doses during long term treatment.
Clin. Pharm. and Ther. 17, 400-408 (1975)
7. Branch, R.A., James, J., Read, A.E.: The pharmacokinetics of (+)-propanolol in normal subjects and patients with chronic liver disease.
Brit. J. of Clin. Pharm. 2, 183-184 (1975)
8. Branch, R.A., James, J., Read, A.E.: A study of factors influencing drug disposition in chronic liver disease, using the model drug (+)-propanolol.
Brit. J. of Clin. Pharm. 3, 243-249 (1976)
9. Brown, H.C., Carruthers, S.G., Johnston, G.B., Kelly, J.G., McAinsh, J., McDevitt, D.G., Shanks, R.G.: Clinical pharmacologic observations on atenolol a β -adrenoceptor blocker.
Clin. Pharm. and Ther. 20, 524-534 (1976)
10. Brunner, L., Imhof, P., Jack, D.: Relation between plasma concentrations and cardiovascular effects of oral oxprenolol in man.
Europ. J. of Clin. Pharm. 8, 3-9 (1975)
11. Conolly, M.E., Kersting, F., Dollery, C.T.: The clinical pharmacology of beta-adrenoceptor blocking drugs.
Prog. Cardiovasc. Dis. 19, 203-234 (1976)

12. Conway, F.J., Fitzgerald, J.D., McAinsh, J., Rowland, D.J., Simpson, W.T.: Human pharmacokinetic and pharmacodynamic studies on atenolol, a new cardioselective β -adrenoceptor blocking drug. Brit. J. of Clin. Pharm. 3, 267-272 (1976)
13. Cruickshank, J.M.: The clinical importance of cardio-selectivity and lipophilicity in beta blockers. Am. Heart J., in press
14. Davies, D.F., Stock, N.W.: Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and excretory capacity in adult males. J. of Clin. Invest. 29, 496-507 (1950)
15. Decalmer, P.B.S., Chatterjee, S.S., Cruickshank, J., Benson, M.K., Sterling, G.M.: Beta-blockers and asthma. Brit. Heart J. 40, 184-189 (1978)
16. Dettli, L.: Elimination kinetics and dosage adjustment of drugs in patients with kidney disease. Progr. in Pharm. 1, 4 (1977)
17. Douglas-Jones, A.P., Cruickshank, J.M.: Once daily dosing with atenolol in patients with mild or moderate hypertension. Brit. Med. J. 1, 990-991 (1976)

18. Eriksen, J., Osnik, K., Bedieten, J.: Atenolol in the treatment of angina pectoris.
Acta Med. Scand. 201, 579-584 (1977)
19. Evans, G.H., Shand, D.G.: Disposition of propranolol. VI. Independent variation in steady state circulating drug concentrations and half-life as a result of plasma drug binding in man.
Clin. Pharm. and Ther. 14, 494-500 (1973)
20. Fitzgerald, J.D., Ruffin, R., Smedstad, K.G., Roberts, R., McAinsh, J.: Studies on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of atenolol in man.
Europ. J. of Clin. Pharm. 13, 81-89 (1978)
21. George, O.F., Fernyvesi, T., Dollery, C.T.: **Pharmacological** effects of propranolol in relation to plasma levels; in Davies and Pritchard (Eds.) Biological Effects of Drugs in Relation to Their Plasma Concentrations.
(Churchill Livingstone, Edinburgh 1973)
22. Gugler, R., Herold, W., Dengler, H.J.: Pharmacokinetics of pindolol in man.
Europ. J. of Clin. Pharm. 7, 17-24 (1974)
23. Höffler, D.: Antibakterielle Therapie bei Niereninsuffizienz.
Beecham Pharma, Mainz, S. 5 (1971)

24. **Hogben, C.A.M., Tocco, B.J., Broddie, B.B., Schanker, L.S.:** On the mechanism of intestinal absorption of drugs.
J. of Pharm. and exp. Ther. 125, 275-282 (1959)
25. **Jackson, G., Harry, J.B., Robinson, C., Kitson, D., Jewitt, D.E.:** Comparison of atenolol with propranolol in the treatment of angina pectoris with special reference to once daily administration of atenolol.
Brit. Heart J. 40, 998-1004 (1978)
26. **IMP Verlagsgesellschaft mbH**
Die Liste Pharmindex II, S. 1027 (1979)
27. **Ishizaki, T., Privitera, P.J., Walle, T., Gaffney, T.E.:** Cardiovascular actions of a new metabolite of propranolol: Isopropylamine.
J. of Pharm. and Exp. Ther. 189, 626-632 (1974)
28. **Just, H., Krebs, R.:** Pharmakotherapie, klinische Pharmakologie
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 82, 83 (1977)
29. **Kirch, W., Köhler, H., Braun, W.:** Elimination of guanfacine in patients with normal and impaired renal function.
Brit. J. of Clin. Pharm. 10, 335-365 (1980)
30. **Kirch, W., Mutschler, E., Schäfer, M.:** Pharmacokinetic interference of atenolol with aluminium hydroxide, calcium and furosemide.
In preparation.

31. Klaus, W.: Pharmakotherapie, klin. Pharmakologie
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 75
(1977)
32. Lands, A.M., Arnold, A., McAnliff, J.P., Luduena,
F.P., Brown, J.T.G.: Different action of receptor
systems activated by sympathomimetic amins.
Nature (London) 214, 597 (1967)
33. Loo, J.C.K., Riegelman, S.: New method for calcu-
lating the intrinsic absorption rate of drugs.
J. of Pharm. Scienc. 57, 918-928 (1968)
34. Lowenthal, D.T., Briggs, W.A., Gibson, T.P., Nel-
son, H., Cinksena, W.J.: Pharmacokinetics of oral
propranolol in chronic renal disease.
Clin. Pharm. 16, 761-769 (1974)
35. Lundborg, P., Regardh, C.-G.: Food, antacids and
bioavailability of betablockers.
Abstract 105, International Conference on Drug
Absorption, Edinburgh, September 26-28 th (1979)
36. Lydtin, H. : *Die Bedeutung der beta-Blocker für die Hochdruck-
behandlung* .
Med. Welt 6 (35) , 1487 - 1492 (1976)

37. Martin, G.E., Kumann, C.R., Kaye, C.M., Smith, D. M., Turner, P.: An investigation into the cardiac and pulmonary β -adrenoceptor blocking activity of ICI 66082 in man.
Brit. J. of Clin. Pharm. 2, 151-157 (1975)
38. Mason, W.D., Winer, N., Kochak, G., Cohen, I., Bell, R.: Kinetics and absolute bioavailability of atenolol.
Clin. Pharm. and Ther. 25, 408-415 (1979)
39. Mayersohn, M., Gibaldi, M.: Mathematical methods in pharmacokinetics. II. Solution of the two compartment open model.
Am. J. Pharma. Educ. 35, 19-28 (1971)
40. McAinsh, J.: Clinical pharmacokinetics of atenolol.
Postgr. Med. J. 53, 74-78 (1977)
41. McDevitt, D.G., Shand, D.G.: Plasma concentrations and the time course of beta blockade due to propranolol.
Clin. Pharm. and Ther. 18, 708-714 (1975)
42. Melander, A., Stenbury, P., Liedholm, H., Schirsten, B., Watkin-Boll, E.: Food induced reduction in bioavailability of atenolol.
Europ. J. of Clin. Pharm. 16, 327-330 (1979)

43. Milutinovic, J., Cutter, R.E., Hoover, P., Hujerlin, B., Scribner, B.H.: Measurement of residual glomerular filtration rate in patients receiving repetitive hemodialysis.
Kidney Int. 8, 185-190 (1975)
44. Muscholl, E., Rahn, K.H.: Pharmakotherapie, klin. Pharmakologie
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 94
(1977)
45. Myers, M.G., Lewis, P.J., Reid, J.L., Dollery, C.T.: Brain concentration of propranolol in relation to hypotensive effect in the rabbit with observations on brain propranolol levels in man.
J. of Pharm. and Exp. Ther. 192, 327-335 (1975)
46. Myers, M.G., Lewis, G.R.J., Steizer, J., Dollary, C.T.: Atenolol in essential hypertension.
Clin. Pharm. and Ther. 19, 502-507 (1976)
47. Niedermayer, U., Seiler, K.U., Wassermann, O.: Pharmacokinetics of antihypertensive drugs (atenolol, metoprolol, propranolol and clonidin) and their metabolites during intermittent hemodialysis in humans.
XV. Congress EDTA, Istanbul (1978)
48. Ohnhaus, E.E., Nüesch, E., Meier, J., Kalberer, F.: Pharmacokinetics of unlabelled and ^{14}C -labelled pindolol in uremia.
Europ. J. of Clin. Pharm. 7, 25-29 (1974)

49. Oie, S., Levy, G.: Relationship between renal function and elimination kinetics of pindolol in man. *Europ. J. of Clin. Pharm.* 9, 115-116 (1975)
50. Paterson, J.W., Conolly, M.E., Dollery, C.T., Hayes, A., Cooper, R.G.: The pharmacodynamics and metabolism of propranolol in man. *Pharmacologica Clinica* 2, 127-133 (1970)
51. Piafsky, K.M., Borga, O., Odar-Cederlaf, J., Johansson, C., Sjoquist, F.: Increased plasma protein binding of propranolol and chlorpromazine, mediated by disease-induced elevations of plasma α_1 acid glycoproteins. *New Engl. J. of Med.* 299, 1435-1439 (1978)
52. Prichard, B.N.C., Gillam, P.M.S.: The use of propranolol (Inderal) in the treatment of hypertension. *Brit. med. J.* II 725 (1972)
53. Rahn, K.H.: The influence of renal function on plasma levels, urinary excretion, metabolism, and anti-hypertensive effect of guanethidine (Ismelin) in man. *Clin. Nephrol.* 1, 14-23 (1973)
54. Regardh, C.G., Borg, K.O., Johannson, R., Johnsson, G., Palmer, L.: Pharmacokinetic studies on the selective β -receptor antagonist metoprolol in man. *J. of Pharm. and Biopharm.* 2, 347-364 (1974)

55. Reeves, P.R., Barnfield, B.J., Longstow, S., McIntosh, D.A.D., Winrow, M.J.: Metabolism of atenolol in animals.
Xenobiotica 8, 305-312 (1978) a
56. Reeves, P.R., McAinsh, J., McIntosh, D.A.D., Winrow, M.J.: Metabolism of atenolol in man.
Xenobiotica 8, 313-320 (1978) b
57. Rosseel, M.T., Bogaert, M.G., Christiaens, M., Verpooten, G.A., de Broe, M.E.: Plasma levels of atenolol after haemodialysis in patients with end stage renal disease.
Arch. of Int. Pharm. 239, 176 (1979)
58. Sassard, J., Pozet, N., McAinsh, J., Legheand, J., Zech, P.: Pharmacokinetics of atenolol in patients with renal impairment.
Europ. J. of Clin. Pharm. 12, 175-180 (1977)
59. Seiler, K.U., Meyer, G.J., Niedermayer, W., Wassermann, O.: Die Bedeutung der Pharmakokinetik für die antihypertensive Therapie niereninsuffizienter Patienten mit Propanolol oder Atenolol.
89. Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Malente 23.6. (1977)
60. Shand, D.G.: Individualization of propanolol therapy.
Med. Clin. of North Am. 58, 1063-1069 (1974)
61. Shand, D.G., Nuckolls, E., Oates, J.A.: Plasma propanolol levels in adults with observations in four children.
Clin. Pharm. and Ther. II, 112-120 (1970)

62. Shand, D.G., Rangno, R.E.: The disposition of propranolol. I. Elimination during and absorption in man. Pharm. 7, 159-168 (1972)
63. Siegenthaler, W., Veragut, V., Werning, C.: Klinische Pathophysiologie. G. Thieme Verlag Stuttgart 624 (1976)
64. Simpson, W.T.: Nature and incidence of unwanted effects of atenolol. Postgrad. Med. J. 53 (3):162-167 (1977)
65. Schäfer, M., Mutschler, E.: Fluorimetric determination of atenolol in plasma and urine by direct evaluation of thin layer chromatograms. J. of Chrom. 169, 477-481 (1979)
66. Schley, G., Beckmann, R., Hengstebeck, W.: Die Behandlung von akuten Herzrhythmusstörungen mit Atenolol (Tenormin^R) speziell beim Herzinfarkt. Z. Kardiol. 67, 280-288 (1978)
67. Schröder, G., Werkö, L.: Nethalide, a beta adrenergic blocking agent. Clin. Pharmacol. Ther. 5, 159 (1964)
68. Tarazi, R.C., Dustan, H.P.: Beta adrenergic blockade in hypertension. Am. J. of Cardiol. 29, 633-640 (1972)
69. Wan, S.H., Koda, R.T., Maronde, R.F.: Pharmacokinetics, pharmacology of atenolol and effect of renal disease. Brit. J. of Clin. Pharm. 7, 569-574 (1979)

70. Jelling, P.G., Craig, W.A.: Pharmacokinetics in disease states modifying renal function.
123rd Annual Meeting of the American Pharmacological Association, New Orleans (1976)
71. Witzgall, H., Klaus, D., Braun, B., Ebel, H., Hassan-Ali, S., Kunz, B., Zehner, J., Baltzer, G.: Vergleichende Studie zum antihypertensiven Effekt von Propanolol und Metoprolol und über die Kombination von β -Rezeptorenblockern mit Saluretika (Triamteren und Hydrochlorothiazid).
Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Ztschr. f. klin. Nephrol. und ihre Randgeb., Dustri Verl. München-Deisenhofen 6, 121-129 (1977)
72. Zech, P.Y., Labeew, M., Pozet, N., Hadj-Aissa, A., Sassard, J., McAinsh, J.: Response to atenolol in arterial hypertension in relation to renal function, pharmacokinetics and renin activity.
Postgrad. Med. J. 53 (3), 134-141 (1977)
73. Zwieten, van, P.A., Timmermans, P.B.: Comparison between the acute haemodynamic effects and brain penetration of atenolol and metoprolol.
J. of Card. Pharm. 1, 85-96 (1979)

Herrn Professor Dr. H. Köhler, I. Med. Klinik Mainz, möchte ich für die Überlassung des Themas, die Durchsicht der Arbeit sowie die Übernahme des 1. Gutachtens herzlich danken.

Herrn Dr. Dr. W. Kirch bin ich sehr dankbar für seine Ratschläge und ständige Unterstützung bei der Versuchsanordnung und der Durchführung dieser Arbeit. Ebenfalls gilt ihm mein herzlicher Dank für die Übernahme des 2. Gutachtens.

Frau Dr. M. Schäfer, Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler der Universität Frankfurt/Main (Leiter: Prof. Dr. E. Mutschler) danke ich für die Bestimmung der Atenololplasma- und Urinspiegel sowie für die Berechnung daraus resultierender pharmakokinetischer Daten.

Frau K. Schmitt danke ich für das Schreiben der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 28. August 1947 wurde ich, Marlene Braun-Jung, geb. Jung, in Selchenbach geboren, als Tochter von Hermann Jung und seiner Ehefrau Martha, geb. Lang.

1954 besuchte ich die Volksschule in Herchweiler, 1958 das Neusprachliche Gymnasium in Kusel, an dem ich am 21. Oktober 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Vom WS 1966/67 bis SS 1970 studierte ich Pädagogik an der PH Kaiserslautern und EWH Worms. Zum Wintersemester 1970/71 immatrikulierte ich mich für das Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz, das ich am 9. Juli 1976 mit dem Staatsexamen beendete.

Am 1. Oktober 1977 erhielt ich die Approbation als Ärztin, nachdem ich als Medizinalassistentin in der Klinik der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz bis Oktober 1977 tätig war.

Vom 1. Oktober 1977 arbeitete ich in der Radiologie der Johannes Gutenberg-Universität als wissenschaftliche Assistentin, ab 1.10. 1978 als praktische Kassenärztin, seit 1.5.1980 arbeite ich als Vertrauensärztin bei der LVA Rheinland-Pfalz in Bad Kreuznach.

